

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

JEVTANA 60 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 40 mg kabazitaxelu.

Jedna 1,5 ml injekční lahvička (nominální objem) s koncentrátem obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Po úvodním naředění přiloženým rozpouštědlem obsahuje jeden ml roztoku 10 mg kabazitaxelu.

Upozornění: Injekční lahvička s koncentrátem přípravku JEVTANA 60 mg/1,5 ml (plnicí objem 73,2 mg kabazitaxelu v 1,83 ml) a injekční lahvička s rozpouštědlem (plnicí objem 5,67 ml) obsahují nadbytečný objem, aby byly kompenzovány ztráty roztoku během přípravy. Díky tomuto přeplnění je zajištěno, že po naředění **VEŠKERÝM** objemem dodávaného rozpouštědla bude výsledná koncentrace roztoku kabazitaxelu 10 mg/ml.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 573,3 mg ethanolu 96% (V/V).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, žlutý až nahnědlý olejovitý roztok.

Rozpouštědlo je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek JEVTANA v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití přípravku JEVTANA má být omezeno na oddělení specializovaná na podávání cytotoxických látek a má probíhat pouze pod dozorem lékaře, který má zkušenost s používáním protinádorové chemoterapie. Na pracovišti musí být k dispozici zařízení a vybavení k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí jako je hypotenze a bronchospasmus (viz bod 4.4).

Premedikace

Doporučená premedikace má být podána alespoň 30 minut před každým podáním přípravku JEVTANA; ke zmírnění rizika a závažnosti hypersenzitivity mají být intravenózně podány následující léčivé přípravky:

- antihistaminikum (dexchlorfenyramin 5 mg nebo difenhydramin 25 mg nebo ekvivalent),
- kortikosteroid (dexametazon 8 mg nebo ekvivalent) a
- antagonist H₂ (ranitidin nebo ekvivalent) (viz bod 4.4).

Doporučuje se profylaxe antiemetiky, která lze podle potřeby podat perorálně nebo intravenózně.

Je třeba zajistit dostatečnou hydrataci pacienta po celou dobu léčby, aby se předešlo komplikacím jako je selhání ledvin.

Dávkování:

Doporučená dávka přípravku JEVTANA je 25 mg/m² podávaná formou jednododinové intravenózní infuze každé 3 týdny v kombinaci s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu perorálně denně po celou dobu léčby.

Úprava dávky

K úpravě dávky je třeba přikročit, pokud pacient zaznamená následující nežádoucí účinky (stupně jsou definovány podle Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování při výskytu nežádoucích účinků u pacientů léčených kabazitaxelem

Nežádoucí účinek	Úprava dávkování
Dlouhodobější (déle než 1 týden) neutropenie stupně ≥ 3 navzdory odpovídající léčbě, která zahrnuje G-CSF	Odložení léčby, dokud nebude počet neutrofilů $> 1\,500$ buněk/mm ³ , poté snížení dávky kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ²
Febrilní neutropenie nebo neutropenická infekce	Odložení léčby, dokud nedojde ke zlepšení nebo odeznění účinku, a dokud nebude hladina neutrofilů $> 1\,500$ buněk/mm ³ , poté snížení dávky kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ²
Průjem stupně ≥ 3 nebo přetrvávající průjem navzdory odpovídající léčbě, která zahrnuje doplňování tekutin a elektrolytů	Odložení léčby, dokud nedojde ke zlepšení nebo odeznění účinku, poté snížení dávky kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ²
Periferní neuropatie stupně ≥ 2	Odložení léčby, dokud nedojde ke zlepšení, poté snížení dávky kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ²

Pokud se u pacientů vyskytne kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků i při dávce 20 mg/m², má být zvážena redukce dávky na 15 mg/m² nebo přerušeno podávání přípravku JEVTANA. Údaje o podávání přípravku v dávce pod 20 mg/m² jsou omezené.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce jater

Kabazitaxel je ve velké míře metabolizován v játrech. Pacientům s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5$ x horní hranice normy (ULN) nebo aspartát-aminotransferáza (AST) $> 1,5$ x ULN) by měla být snížena dávka kabazitaxelu na 20 mg/m². Kabazitaxel by měl být podáván u pacientů s mírnou poruchou funkce jater se zvýšenou opatrností a za pečlivého sledování bezpečnosti. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5$ až $\leq 3,0$ x ULN) byla maximální tolerovaná dávka (MTD) 15 mg/m². U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater, u kterých se předpokládá léčba kabazitaxelem, by neměla dávka překročit 15 mg/m². Nicméně jsou k dispozici pouze omezené údaje o účinnosti této dávky. Kabazitaxel by neměl být podáván pacientům se závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 x ULN) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ledvinami je kabazitaxel vylučován minimálně. U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří nevyžadují hemodialýzu, není zapotřebí upravovat dávku. U pacientů v konečném stadiu renálního selhání (clearance kreatininu (CL_{CR}) < 15 ml/min/1,73 m²) je z důvodu jejich stavu a omezeného množství dostupných údajů zapotřebí postupovat se zvýšenou opatrností a během léčby je nutné pečlivě kontrolovat jejich stav (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů se nedoporučuje žádná specifická úprava dávkování (viz také body 4.4, 4.8 a 5.2).

Současně užívané léčivé přípravky

Je třeba vyvarovat se současného podávání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory nebo silnými inhibitory CYP3A. U pacientů, jimž je zapotřebí současně podávat silný inhibitor CYP3A, je třeba zvážit snížení dávky kabazitaxelu o 25 % (viz body 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace

Užití přípravku JEVTANA není opodstatněné u pediatrické populace.

Bezpečnost a účinnost přípravku JEVTANA u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek JEVTANA je určen pro intravenózní podání.

Návod k přípravě léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Nesmí se používat infuzní vaky z PVC a polyuretanové infuzní sety.

Přípravek JEVTANA nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kabazitaxel, na jiné taxany, na polysorbát 80 nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Počet neutrofilů menší než $1500/\text{mm}^3$.
- Závažná porucha funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$).
- Souběžné očkování vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Před zahájením infuze kabazitaxelu by měli být všichni pacienti premedikováni (viz bod 4.2).

Pacienty je třeba pečlivě sledovat kvůli hypersenzitivním reakcím, a to především během první a druhé infuze. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout během několika minut po zahájení infuze kabazitaxelu, proto musí být na pracovišti k dispozici vybavení a zázemí pro léčbu hypotenze a bronchospasmu. Mohou se vyskytnout závažné reakce zahrnující generalizovanou vyrážku/erytém, hypotenzi a bronchospasmus. Závažné hypersenzitivní reakce vyžadují okamžité přerušování infuze kabazitaxelu a příslušnou léčbu. U pacientů s hypersenzitivní reakcí musí být léčba přípravkem JEVTANA ukončena (viz bod 4.3).

Útlum kostní dřeně

Může se vyskytnout útlum kostní dřeně, projevující se jako neutropenie, anemie, trombocytopenie nebo pancytopenie (viz „Riziko neutropenie“ a „Anemie“ v bodě 4.4 níže).

Riziko neutropenie

Pacientům léčeným kabazitaxelem může být podle doporučení ASCO (American Society of Clinical Oncology) a/nebo současných lokálně platných doporučení profylakticky podáván G-CSF ke snížení rizika nebo ke zvládnutí neutropenických komplikací (febrilní neutropenie, dlouhodobá neutropenie nebo neutropenická infekce). Primární profylaxi G-CSF je třeba uvážit u pacientů z vysoce rizikových klinických skupin (věk > 65 let, špatný celkový stav, prodělané epizody febrilní neutropenie, rozsáhlá dřívější radiace, špatný stav výživy nebo jiné závažné komorbidity), které jsou predispozicí k častějším komplikacím z dlouhodobé neutropenie. Bylo prokázáno, že použití G-CSF omezuje incidenci a závažnost neutropenie.

Neutropenie je nejčastějším nežádoucím účinkem kabazitaxelu (viz bod 4.8). Každotýdenní monitorování kompletního krevního obrazu je nezbytně nutné v cyklu 1 a nadále před každým cyklem léčby, aby bylo možno případně upravit dávku.

Dávku je třeba snížit v případě febrilní neutropenie nebo u neutropenie přetrvávající navzdory příslušné léčbě (viz bod 4.2).

Léčba má být znovu zahájena, pouze pokud se počet neutrofilů vrátí na úroveň $\geq 1500/\text{mm}^3$ (viz bod 4.3).

Gastrointestinální poruchy

Příznaky jako je bolest a citlivost břicha, horečka, přetrvávající zácpa, průjem s neutropenií nebo bez ní mohou být časnými projevy závažné gastrointestinální toxicity a mají být vyšetřeny a neodkladně léčeny. Může být nutné léčbu kabazitaxelem odložit nebo ukončit.

Riziko nausey, zvracení, průjmu a dehydratace

Jestliže se u pacienta po podání kabazitaxelu vyskytne průjem, je možné zahájit léčbu obvykle používanými přípravky proti průjmu. Měla by být zavedena příslušná opatření pro rehydrataci pacientů. Průjem se může vyskytovat častěji u pacientů, kteří předtím podstoupili ozařování břicha a pánve. K dehydrataci dochází častěji u nemocných ve věku 65 nebo více let. Je zapotřebí zavést vhodná opatření k rehydrataci pacientů a monitorovat a upravovat hladiny elektrolytů v séru, zejména hladinu draslíku. V případě průjmu stupně ≥ 3 může být nutné léčbu odložit nebo snížit dávku (viz bod 4.2). Vyskytne-li se u pacientů nausea nebo zvracení, je možné podat obvyklá antiemetika.

Riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků

U pacientů léčených kabazitaxelem bylo hlášeno gastrointestinální (GI) krvácení a perforace, ileus, kolitida včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Opatrnost je nutná zejména při léčbě pacientů s rizikem gastrointestinálních komplikací: jedná se o pacienty s neutropenií, starší pacienty, pacienty užívající současně NSAID, protidestičkovou léčbu nebo antikoagulantia a pacienty, kteří mají v anamnéze radioterapii pánve, gastrointestinální onemocnění jako je ulcerace a GI krvácení.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených kabazitaxelem byly zaznamenány případy periferní neuropatie, periferní senzorické neuropatie (např. parestezie, dysestezie) a periferní motorické neuropatie. Pacienty léčené kabazitaxelem je třeba poučit, aby před pokračováním léčby informovali lékaře, pokud se u nich vyskytnou příznaky neuropatie jako je bolest, pálení, brnění, pocit necitlivosti nebo slabosti. Lékaři by měli posoudit přítomnost neuropatie či její zhoršení před každou léčbou. Léčbu je zapotřebí odložit, dokud se příznaky nezlepší. Při přetrvávající periferní neuropatii stupně ≥ 2 má být dávka kabazitaxelu snížena z 25 mg/m² na 20 mg/m² (viz bod 4.2).

Anemie

Byla pozorována anemie u pacientů, kteří jsou léčeni kabazitaxelem (viz bod 4.8). Hemoglobin a hematokrit by měly být zkontrolovány před zahájením léčby kabazitaxelem a pokud pacienti vykazují známky nebo příznaky anemie či ztráty krve. U pacientů s hladinou hemoglobinu < 10 g/dl je zapotřebí postupovat s opatrností a v případě klinické indikace zavést příslušná opatření.

Riziko selhání ledvin

Byly hlášeny renální poruchy ve spojitosti se sepsí, závažnou dehydratací způsobenou průjmem, zvracením a obstrukční uropatií. Bylo pozorováno selhání ledvin včetně fatálních případů. Je vhodné zavést příslušná opatření ke zjištění příčiny a intenzivně pacienty léčit, pokud tato situace nastane. Po celou dobu léčby kabazitaxelem je třeba kontrolovat patřičnou hydrataci pacienta. Pacient má být upozorněn, aby okamžitě hlásil jakékoli závažné změny v denním objemu moči. Na počátku léčby má být stanovena hladina kreatininu v séru a vyšetřen krevní obraz, a totéž vždy, když pacient hlásí změnu ve vylučování moči. V případě jakéhokoliv zhoršení renálních funkcí až renálního selhání $\geq$ stupeň 3 dle CTCAE 4.0 má být léčba kabazitaxelem ukončena.

Respirační poruchy

Byly hlášeny případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy a intersticiálního plicního onemocnění, které mohou být spojeny s fatálními následky (viz bod 4.8).

Pokud se rozvinou nové nebo se zhorší stávající plicní příznaky, pacienti musí být ihned vyšetřeni, pečlivě sledováni a vhodným způsobem léčeni. Je doporučeno přerušit léčbu kabazitaxelem do doby, než je známá diagnóza. Včasné užití podpůrných opatření může pomoci zlepšit stav. Přínosy obnovení léčby kabazitaxelem musí být pečlivě zhodnoceny.

Riziko srdečních arytmií

Byly hlášeny srdeční arytmie, nejčastěji tachykardie a fibrilace síní (viz bod 4.8).

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) může být vyšší pravděpodobnost výskytu určitých nežádoucích účinků včetně neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce jater

Léčba přípravkem JEVTANA je kontraindikována u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) (viz body 4.3 a 5.2).

Dávka má být snížena u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> 1,5 \times \text{ULN}$) (viz body 4.2 a 5.2).

Interakce

Je třeba vyvarovat se současného podávání se silnými inhibitory CYP3A, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5). Pokud se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba zvážit pečlivé monitorování toxicity a snížení dávky kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba vyvarovat se současného podávání se silnými induktory CYP3A, protože může dojít ke snížení plazmatické koncentrace kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 573 mg alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce s rozpouštědlem. Množství alkoholu v dávce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 11 ml piva nebo 5 ml vína.

Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky. Zvláštní pozornost je však třeba věnovat vysoce rizikovým skupinám, jako jsou pacienti s onemocněním jater, epilepsií a pacienti s alkoholismem v anamnéze.

Antikoncepce

Muži musí během léčby kabazitaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* prokázaly, že kabazitaxel je metabolizován převážně CYP3A4 (80 % až 90 %) (viz bod 5.2).

Inhibitory CYP3A

Opakované podávání ketokonazolu (400 mg jednou denně), který je silným inhibítozem CYP3A, mělo za následek pokles clearance kabazitaxelu o 20 %, což odpovídá 25% zvýšení AUC.

Je třeba vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycin, vorikonazol), neboť může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.4).

Současné podávání aprepitantu, středně silného inhibitoru CYP3A, nemělo žádný vliv na clearance kabazitaxelu.

Induktory CYP3A

Opakované podávání rifampinu (600 mg jednou denně), který je silným induktorem CYP3A, mělo za následek zvýšení clearance kabazitaxelu o 21 %, což odpovídá 17% snížení AUC.

Je třeba vyvarovat se současného podávání silných induktorů CYP3A (např. fenytoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital), neboť může dojít ke snížení plazmatické koncentrace kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.4). Kromě toho se pacienti mají vyhybat užívání třezalky tečkované.

OATP1B1

Bylo zjištěno, že kabazitaxel *in vitro* inhibuje transport proteinů organickým aniontovým transportním polypeptidem OATP1B1. Riziko interakce se substráty OATP1B1 (např. statiny, valsartan, repaglinid) existuje zejména během trvání infuze (1 hodina) a až 20 minut po ukončení infuze. Před podáním

substrátu OATP1B1 se doporučuje dodržet odstup 12 hodin před aplikací infuze a nejméně 3 hodiny po ukončení infuze.

Očkování

Podávání živých nebo atenuovaných vakcín pacientům, kteří mají v důsledku užívání chemoterapeutik sníženou funkci imunitního systému, může mít za následek závažné nebo fatální infekce. U pacientů léčených kabazitaxelem je třeba vyvarovat se očkování živou atenuovanou vakcínou. Neživé nebo inaktivované vakcíny lze podávat, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být menší.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce

Z důvodu genotoxického rizika u kabazitaxelu (viz bod 5.3) musí muži používat účinnou antikoncepci během léčby kabazitaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání kabazitaxelu těhotným ženám. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu v maternálně toxických dávkách (viz bod 5.3) a přechod kabazitaxelu placentární bariérou (viz bod 5.3). Stejně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může i kabazitaxel zapříčinit u těhotných žen poškození plodu.

Kabazitaxel není indikován k použití u žen.

Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování kabazitaxelu a jeho metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že kabazitaxel ovlivňuje reprodukční systém u samců potkanů a psů bez jakéhokoli funkčního vlivu na plodnost (viz bod 5.3). Nicméně, vzhledem k farmakologickým účinkům taxanů, jejich genotoxickému potenciálu pomocí aneugenního mechanismu a účinku několika sloučenin z této třídy na fertilitu ve studiích u zvířat, nelze vyloučit ovlivnění plodnosti u mužů.

Mužům, kteří podstoupí léčbu kabazitaxelem, se doporučuje poradit se před léčbou s lékařem o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kabazitaxel má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože může zapříčinit únavu a závrať. Pacienty je třeba upozornit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud během léčby zaznamenají tyto nežádoucí účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku JEVTANA v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem byla hodnocena ve 3 randomizovaných, otevřených, kontrolovaných studiích (TROPIC, PROSELICA a CARD), zahrnujících celkem 1092 pacientů s metastatickým kastrocně rezistentním karcinomem prostaty, kteří byli léčeni kabazitaxelem v dávce 25 mg/m² každé 3 týdny. Medián trvání léčby kabazitaxelem byl 6 až 7 cyklů.

Incidence vyplývající ze souhrnné analýzy těchto 3 studií jsou uvedeny níže a v tabulkovém seznamu.

Nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů byly anemie (99,0 %), leukopenie (93,0 %), neutropenie (87,9 %), trombocytopenie (41,1 %), průjem (42,1 %), únava (25,0 %) a astenie (15,4 %). Nejčastější nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně, které se vyskytly u minimálně 5 % pacientů, byly neutropenie (73,1 %), leukopenie (59,5 %), anemie (12,0 %), febrilní neutropenie (8,0 %) a průjem (4,7 %).

K ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u pacientů léčených kabazitaxelem ve všech 3 studiích s podobnou frekvencí (18,3 % ve studii TROPIC, 19,5 % ve studii PROSELICA a 19,8 % ve studii CARD). Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 1,0 %), které vedly k ukončení léčby kabazitaxelem, byly hematurie, únava a neutropenie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 jsou seřazeny podle orgánových systémů MedDRA a podle frekvenčních kategorií. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Intenzita nežádoucích účinků je odstupňována podle CTCAE 4.0 (stupeň $\geq 3 = G \geq 3$). Frekvence se týkají všech stupňů a jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky a abnormální hematologické nálezy hlášené u kabazitaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem ze souhrnné analýzy (n = 1092)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně n (%)			Stupeň ≥ 3 n (%)
		Velmi časté	Časté	Méně časté	
	Infekce při neutropenii/sepse při neutropenii*		48 (4,4)		42 (3,8)
Infekce a infestace	Septický šok			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepse		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitida			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infekce močových cest		103 (9,4)		19 (1,7)
	Chřipka		22 (2,0)		0
	Cystitida		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infekce horních cest dýchacích		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Kandidóza		11 (1,0)		1 (<0,1)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie ^a *	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemie ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenie ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopenie ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febrilní neutropenie		87 (8,0)		87 (8,0)
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita			7 (0,6)	0
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehydratace		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykemie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemie			8 (0,7)	2 (0,2)
Psychiatrické poruchy	Insomnie		45 (4,1)		0
	Úzkost		13 (1,2)		0
	Stav zmatenosti		12 (1,1)		2 (0,2)
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie		64 (5,9)		0
	Porucha chuti		56 (5,1)		0
	Periferní neuropatie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Senzorická periferní neuropatie		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropatie			9 (0,8)	2 (0,2)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně n (%)			Stupeň ≥ 3 n (%)
		Velmi časté	Časté	Méně časté	
	Parestezie		46 (4,2)		0
	Hypestezie		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Závrať		63 (5,8)		0
	Bolest hlavy		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargie		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ischias			9 (0,8)	1 (<0,1)
Poruchy oka	Konjunktivitida		11 (1,0)		0
	Zvýšené slzení		22 (2,0)		0
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Srdeční poruchy*	Fibrilace síní		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachykardie		11 (1,0)		1 (<0,1)
Cévní poruchy	Hypotenze		38 (3,5)		5 (0,5)
	Hluboká žilní trombóza		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertenze		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatická hypotenze			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Návaly horka		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Zrudnutí			9 (0,8)	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Kašel		79 (7,2)		0
	Orofaryngeální bolest		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
	Plicní embolie		30 (2,7)		23 (2,1)
Gastrointestinální poruchy	Průjem	460 (42,1)			51 (4,7)
	Nauzea	347 (31,8)			14 (1,3)
	Zvracení	207 (19,0)			14 (1,3)
	Zácpa	202 (18,5)			8 (0,7)
	Bolest břicha		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsie		53 (4,9)		0
	Bolest v horní polovině břicha		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroidy		22 (2,0)		0
	Gastroesofageální refluxní choroba		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektální krvácení		14 (1,3)		4 (0,4)
	Sucho v ústech		19 (1,7)		2 (0,2)
	Břišní distenze		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatitida		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritida			10 (0,9)	0
	Kolitida*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinální perforace			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Gastrointestinální krvácení			2 (0,2)	1 (<0,1)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie		80 (7,3)		0
	Suchá kůže		23 (2,1)		0
	Erytém			8 (0,7)	0

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně n (%)			Stupeň ≥ 3 n (%)
		Velmi časté	Časté	Méně časté	
	Porucha nehtů		18 (1,6)		0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Bolest v končetině		76 (7,0)		9 (0,8)
	Svalové křeče		51 (4,7)		0
	Myalgie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Muskuloskeletální bolest hrudníku		34 (3,1)		3 (0,3)
	Svalová slabost		31 (2,8)		1 (0,2)
	Bolest v boku		17 (1,6)		5 (0,5)
Poruchy ledvin a močových cest	Akutní selhání ledvin		21 (1,9)		14 (1,3)
	Selhání ledvin			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysurie		52 (4,8)		0
	Renální kolika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematurie	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polakisurie		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefróza		25 (2,3)		13 (1,2)
	Močová retence		36 (3,3)		4 (0,4)
	Močová inkontinence		22 (2,0)		0
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Obstrukce močovodu			8 (0,7)	6 (0,5)
	Pánevní bolest		20 (1,8)		5 (0,5)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenie	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pyrexie		90 (8,2)		5 (0,5)
	Periferní edém		96 (8,8)		2 (0,2)
	Zánět sliznice		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Bolest		36 (3,3)		7 (0,6)
	Bolest na hrudi		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edém			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Třesavka		12 (1,1)		0
	Malátnost		21 (1,9)		0
Vyšetření	Snížená hmotnost		81 (7,4)		0
	Zvýšená aspartát-aminotransferáza		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Zvýšené aminotransferázy			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a na základě laboratorních hodnot

* viz podrobně v odstavci níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie a přidružené klinické příhody

Incidenci a závažnost neutropenie je možné omezit podáváním G-CSF (viz body 4.2 a 4.4).

Incidence neutropenie ≥ 3 . stupně se na základě laboratorních údajů pohybovala mezi 44,7 % a 76,7 %, v závislosti na použití G-CSF. Nejnižší incidence byla hlášena při použití G-CSF profylaxe.

Podobně se incidence febrilní neutropenie ≥ 3 . stupně pohybovala mezi 3,2 % a 8,6 %.

Neutropenické komplikace (včetně febrilní neutropenie, infekce při neutropenii/sepsi při neutropenii a neutropenické kolitidy), které v některých případech vedly k fatálním následkům, byly hlášeny u 4,0 % pacientů s primární G-CSF profylaxí a u 12,8 % ostatních pacientů.

Srdeční poruchy a arytmie

V souhrnné analýze byly hlášeny srdeční poruchy u 5,5 % pacientů, z nichž 1,1 % mělo srdeční arytmie ≥ 3 . stupně. Incidence tachykardie u kabazitaxelu byla 1,0 %, z čehož méně než 0,1 % bylo ≥ 3 . stupně. Incidence fibrilace síní byla 1,3 %. Srdeční selhání bylo hlášeno u 2 pacientů (0,2 %), z nichž jeden zemřel. Fatální fibrilace komor byla hlášena u 1 pacienta (0,3 %) a srdeční zástava u 3 pacientů (0,5 %). Ani jedna z těchto příhod nebyla zkoušejícím považována za související s léčbou.

Hematurie

Frekvence hematurie všech stupňů závažnosti byla v souhrnné analýze 18,8 % při dávce 25 mg/m² (viz bod 5.1). Zavádějící příčiny, jsou-li zdokumentované, jako je progresse onemocnění, instrumentární vyšetření, infekce nebo léčba antikoagulancií/NSAID/kyselinou acetylsalicylovou, byly identifikovány téměř u poloviny případů.

Jiné abnormální laboratorní nálezy

V souhrnné analýze byla na základě abnormálních laboratorních hodnot incidence anemie ≥ 3 . stupně, zvýšené hladiny AST, ALT a bilirubinu 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % respektive 0,5 %.

Gastrointestinální poruchy

Byla pozorována kolitida (včetně enterokolitidy a neutropenické enterokolitidy) a gastritida. Dále bylo hlášeno gastrointestinální krvácení, gastrointestinální perforace a ileus (střevní obstrukce) (viz bod 4.4).

Respirační poruchy

Byly hlášeny případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy a intersticiálního plicního onemocnění, někdy fatální, s frekvencí „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit) (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Byly hlášeny případy cystitidy v důsledku radiačního recall fenoménu, včetně hemoragické cystitidy, s frekvencí „méně časté“.

Pediatrická populace

Viz bod 4.2.

Ostatní zvláštní populace

Starší pacienti

Ve skupině 1092 pacientů léčených kabazitaxelem v dávce 25 mg/m² ve studiích zaměřených na karcinom prostaty, bylo 755 nemocných ve věku 65 a více let, včetně 238 pacientů starších 75 let. Následující nehematologické nežádoucí účinky byly hlášeny s vyšší frekvencí výskytu $\geq 5\%$ u pacientů ve věku 65 a více let v porovnání s mladšími pacienty: únava (33,5 % oproti 23,7 %), astenie (23,7 % oproti 14,2 %), zácpa (20,4 % oproti 14,2 %) a dyspnoe (10,3 % oproti 5,6 %). Výskyt neutropenie (90,9 % oproti 81,2 %) a trombocytopenie (48,8 oproti 36,1 %) byl také o 5 % vyšší u pacientů ve věku 65 a více let ve srovnání s mladšími pacienty. Největší rozdíl v četnosti u obou věkových skupin byl hlášen u neutropenie ≥ 3 . stupně a febrilní neutropenie (o 14 % respektive 4 % vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty ve věku <65 let) (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Žádné antidotum kabazitaxelu není známo. Při předávkování lze předpokládat komplikace plynoucí ze zhoršení nežádoucích účinků jako je útlum kostní dřeně a gastrointestinální poruchy.

V případě předávkování by měl být pacient umístěn na specializované jednotce a pečlivě monitorován. Pacienti by měli co možná nejdříve po zjištění předávkování dostat G-CSF. Měla by být zavedena další vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, taxany, ATC kód: L01CD04

Mechanismus účinku

Kabazitaxel je cytostatikum, které navozuje přerušení sítě mikrotubulů v buňkách. Kabazitaxel se váže na tubulin a podporuje seskupení tubulinu do mikrotubulů, přičemž současně inhibuje jejich rozpad. To vede ke stabilizaci mikrotubulů a následně k inhibici mitotických a interfázních buněčných funkcí.

Farmakodynamické účinky

Kabazitaxel vykazuje široké spektrum protinádorové aktivity proti pokročilým lidským nádorům xenogenně transplantovaným myším. Kabazitaxel je účinný u nádorů citlivých na docetaxel. Kromě toho má kabazitaxel prokazatelný účinek u nádorových modelů nereagujících na chemoterapii včetně docetaxelu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku JEVTANA v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem byla hodnocena v randomizované otevřené, mezinárodní, multicentrické klinické studii fáze III (studie EFC6193) u pacientů s metastazujícím kastročně-rezistentním karcinomem prostaty dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo celkové přežití (overall survival, OS). Sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu přežití do progresu [Progression Free Survival, PFS (definovaná jako doba od randomizace do progresu nádoru), progresu prostatického specifického antigenu (PSA), progresu bolesti, nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co se objevilo nejdříve], výskyt odpovědi nádoru (Tumour Response Rate) na základě kritérií hodnocení odpovědi u solidních

tumorů (RECIST-Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), progresi PSA (definovanou jako $\geq 25\%$ zvýšení u pacientů neodpovídajících na léčbu resp. $> 50\%$ u pacientů odpovídajících na léčbu), odpověď PSA (pokles sérových hladin PSA o nejméně 50 %), progresi bolesti při použití stupnice intenzity současné bolesti (PPI- Present Pain Intensity) pomocí McGill-Melzackova dotazníku a analgetickým skóre (AS)], a odpovědi z hlediska bolesti (definovaná jako vyšší než 2bodové snížení od mediánu PPI ve výchozím stavu bez současného zvýšení AS nebo jako snížení používání analgetik o $\geq 50\%$ od průměrného AS ve výchozím stavu bez jakéhokoli současného zvýšení bolesti).

Do studie bylo randomizováno celkem 775 pacientů, kteří dostávali buď přípravek JEVTANA 25 mg/m² intravenózně každé 3 týdny nejvýše po dobu 10 cyklů spolu s prednisonem či prednisolonem 10 mg perorálně denně (n = 378), nebo mitoxantron 12 mg/m² intravenózně každé 3 týdny nejvýše po dobu 10 cyklů spolu s prednisonem či prednisolonem 10 mg perorálně denně (n = 377).

Studie zahrnovala pacienty starší 18 let s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty, měřitelným buď dle kritérií RECIST nebo neměřitelným, s rostoucími hladinami PSA nebo s nově se objevujícími lézemi a výkonnostním statusem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 až 2. Pacienti museli mít následující hodnoty: neutrofily $> 1\,500/\text{mm}^3$, destičky $> 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobin $> 10\text{ g/dl}$, kreatinin $< 1,5 \times \text{ULN}$, celkový bilirubin $< 1 \times \text{ULN}$, AST a ALT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Do studie nebyli zařazeni pacienti s městnavým srdečním selháním v anamnéze nebo s infarktem myokardu prodělaným v průběhu uplynulých 6 měsíců nebo pacienti s léčbou neovládutými srdečními arytmiemi, anginou pectoris a/nebo hypertenzí.

Demografické údaje, včetně věku, rasy a výkonnostního statusu ECOG (0 až 2), byly v obou léčebných skupinách vyrovnané. Ve skupině léčené přípravkem JEVTANA byl průměrný věk 68 let, rozpětí (46–92), a rasová distribuce následující: 83,9 % bělošská, 6,9 % asijská/orientální, 5,3 % černošská a 4 % jiná populace.

Střední počet cyklů byl 6 ve skupině s přípravkem JEVTANA a 4 ve skupině s mitoxantronem. Počet pacientů, kteří dokončili léčbu v rámci studie (10 cyklů), byl 29,4 % ve skupině s přípravkem JEVTANA a 13,5 % ve srovnávací skupině.

V porovnání s mitoxantronem byla doba celkového přežití signifikantně delší ve skupině s přípravkem JEVTANA (15,1 měsíce oproti 12,7 měsíce), přičemž riziko úmrtí bylo o 30 % nižší než u mitoxantronu (viz tabulka 3 a obrázek 1).

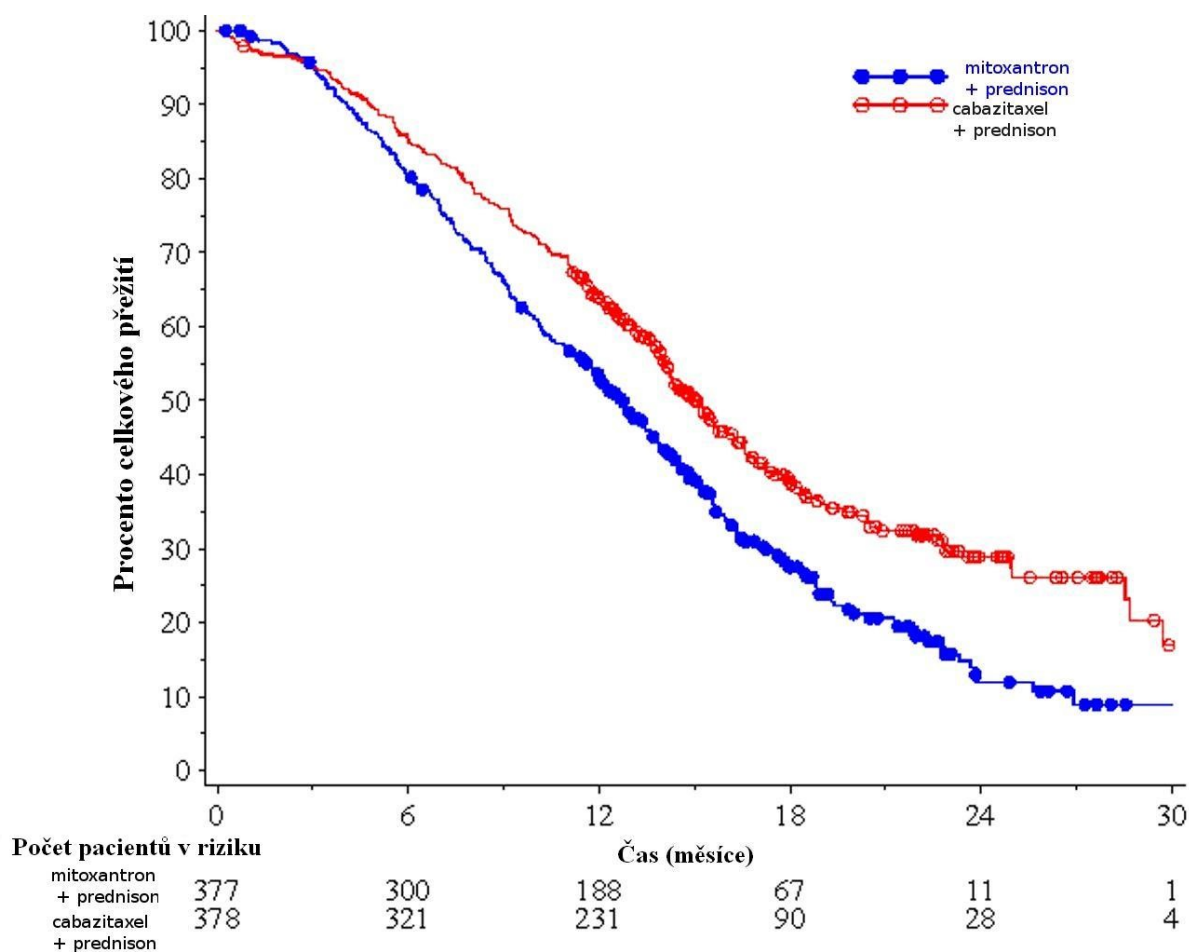
Podskupina 59 pacientů dostala v minulosti kumulativní dávku docetaxelu $< 225\text{ mg/m}^2$ (29 pacientů ve skupině léčené přípravkem JEVTANA, 30 pacientů ve skupině s mitoxantronem). Nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl v celkovém přežití (HR (95% CI) 0,96 (0,49–1,86)).

Tabulka 3 – Účinnost přípravku JEVTANA ve studii EFC6193 při léčbě pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty

	JEVTANA + prednison n=378	mitoxantron + prednison n=377
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Medián doby přežití (měsíce) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Poměr rizik (Hazard Ratio, HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59-0,83)	
hodnota p	<0,0001	

¹ odhad HR na základě Coxova modelu; poměr rizika menší než jedna svědčí ve prospěch přípravku JEVTANA

Obrázek 1: Kaplan Meierovy křivky celkového přežití (EFC6193)



Ve skupině s přípravkem JEVTANA bylo zjištěno zlepšení PFS při srovnání s mitoxantronem, a to 2,8 (2,4–3,0) měsíce oproti 1,4 (1,4–1,7), HR (95% CI) 0,74 (0,64–0,86), $p < 0,0001$.

U pacientů léčených přípravkem JEVTANA byl signifikantně vyšší výskyt ve výskytu odpovědi nádoru, a to 14,4 % (95% CI: 9,6–19,3), ve srovnání s 4,4 % (95% CI: 1,6–7,2) u pacientů léčených mitoxantronem, $p = 0,0005$.

Sekundární cílové parametry zahrnující PSA byly ve skupině s přípravkem JEVTANA pozitivní. Medián doby do progresu PSA u pacientů léčených přípravkem JEVTANA byl 6,4 měsíce (95% CI: 5,1–7,3) v porovnání s 3,1 měsíce (95% CI: 2,2–4,4) ve skupině s mitoxantronem, HR 0,75 měsíce (95% CI: 0,63–0,90), $p = 0,0010$. Odpověď PSA byla dosažena u 39,2 % (95% CI: 33,9–44,5) pacientů léčených přípravkem JEVTANA oproti 17,8 % pacientů léčených mitoxantronem (95% CI: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

Mezi oběma rameny studie nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl z hlediska progresu bolesti a odpovědi bolesti na léčbu.

V mezinárodní multicentrické randomizované otevřené klinické studii non-inferiority fáze III (studie EFC11785), bylo 1200 pacientů s metastatickým kastroforně rezistentním karcinomem prostaty, dříve léčených režimem obsahující docetaxel, randomizováno do skupiny dostávající kabazitaxel v dávce 25 mg/m² (n=602) nebo 20 mg/m² (n=598). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS).

Studie splnila primární cíl a prokázala, že kabazitaxel v dávce 20 mg/m² dosáhl non-inferiority pro celkové přežití ve srovnání s dávkou 25 mg/m² (viz tabulka 4). Statisticky signifikantně vyšší procento ($p < 0,001$) pacientů vykázalo odpověď PSA ve skupině léčené dávkou 25 mg/m² (42,9 %) ve srovnání se skupinou léčenou dávkou 20 mg/m² (29,5 %). Statisticky signifikantně vyšší riziko PSA progresu

bylo pozorováno u pacientů ze skupiny s dávkou 20 mg/m² ve srovnání se skupinou s dávkou 25 mg/m² (HR 1,195; 95%CI: 1,025 až 1,393). Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl s ohledem na další sekundární cílové parametry studie (přežití bez progresu (PFS), odpověď nádoru a bolesti, progresu nádoru a bolesti a čtyři podkategorie dotazníku FACT-P).

Tabulka 4 - Celkové přežití ve studii EFC11785, rameno kabazitaxelu 25 mg/m² oproti kabazitaxelu 20 mg/m² (analýza Intent-to-treat) – primární cílový parametr účinnosti

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Celkové přežití		
Počet úmrtí, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Medián přežití (95% CI) (měsíců)	13,4 (12,19 to 14,88)	14,5 (13,47 to 15,28)
Poměr rizik (Hazard Ratio) ^a		
oproti CBZ25+PRED	1.024	-
1-stranný 98.89% UCI	1.184	-
1-stranný 95% LCI	0.922	-

CBZ20=kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=kabazitaxel 25 mg/m², PRED=prednison/prednisolon
CI=interval spolehlivosti, LCI=dolní limit intervalu spolehlivosti, UCI=horní limit intervalu spolehlivosti

a Poměr rizik je odhadován za použití Coxova regresního modelu relativního rizika. Poměr rizik < 1 indikuje nižší riziko kabazitaxelu 20 mg/m² ve srovnání s 25 mg/m².

Bezpečnostní profil kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² pozorovaný ve studii EFC11785 byl kvalitativně i kvantitativně podobný profilu pozorovanému ve studii EFC6193. Studie EFC11785 demonstrovala lepší bezpečnostní profil pro kabazitaxel v dávce 20 mg/m².

Tabulka 5 - Souhrn dat o bezpečnosti pro kabazitaxel ramene 25 mg/m² oproti ramenu 20 mg/m² ve studii EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Medián počtu cyklů/ medián trvání léčby	6/ 18 týdnů	7/ 21 týdnů
Počet pacientů s redukcí dávky		Od 25 do 20 mg/m ² : 128 (21,5 %)
n (%)	Od 20 do 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) Od 15 do 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	Od 20 do 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) Od 15 do 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Nežádoucí účinky všech stupňů^a (%)		
Průjem	30,7	39,8
Nausea	24,5	32,1
Únava	24,7	27,1
Hematurie	14,1	20,8
Astenie	15,3	19,7
Snížená chuť k jídlu	13,1	18,5
Zvracení	14,5	18,2
Zácpa	17,6	18,0
Bolest zad	11,0	13,9
Klinická neutropenie	3,1	10,9
Infekce močových cest	6,9	10,8
Periferní senzorická neuropatie	6,6	10,6
Dysgeusie	7,1	10,6
Nežádoucí účinky stupně ≥ 3^b (%)		
Klinická neutropenie	2,4	9,6

Febrilní neutropenie	2,1	9,2
Hematologické abnormality^c (%)		
Neutropenie stupně ≥ 3	41,8	73,3
Anemie stupně ≥ 3	9,9	13,7
Trombocytopenie stupně ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20=kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=kabazitaxel 25 mg/m², PRED=prednison/prednisolon

a Nežádoucí účinky všech stupňů s incidencí vyšší než 10 %

b Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 s incidencí vyšší než 5 %

c Založeno na laboratorních hodnotách

V prospektivní, nadnárodní, randomizované, aktivně kontrolované a otevřené studii fáze IV (LPS14201/studie CARD) bylo 255 pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel a léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (abirateron nebo enzalutamid, s progresí onemocnění během 12 měsíců od zahájení léčby) randomizováno do skupiny dostávající buď přípravek JEVTANA v dávce 25 mg/m² každé 3 týdny spolu s prednisonem/prednisolonelem v dávce 10 mg denně (n=129) nebo léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (abirateron 1000 mg jednou denně spolu s prednisonem/prednisolonelem v dávce 5 mg dvakrát denně nebo enzalutamidem v dávce 160 mg jednou denně) (n=126). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez radiografické progresy (radiographic progression free-survival, rPFS), jak je definováno Pracovní skupinou pro rakovinu prostaty-2 (PCWG2).

Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití, přežití bez progresy, odpověď PSA a odpověď nádoru.

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené.

Na počátku byl celkový věkový medián 70 let, 95 % pacientů mělo ECOG PS 0 až 1 a medián Gleasonova skóre byl 8. Celkem 61 % pacientů absolvovalo předchozí léčbu pomocí léčivé látky cílené na androgenní receptor po předchozí léčbě docetaxelem.

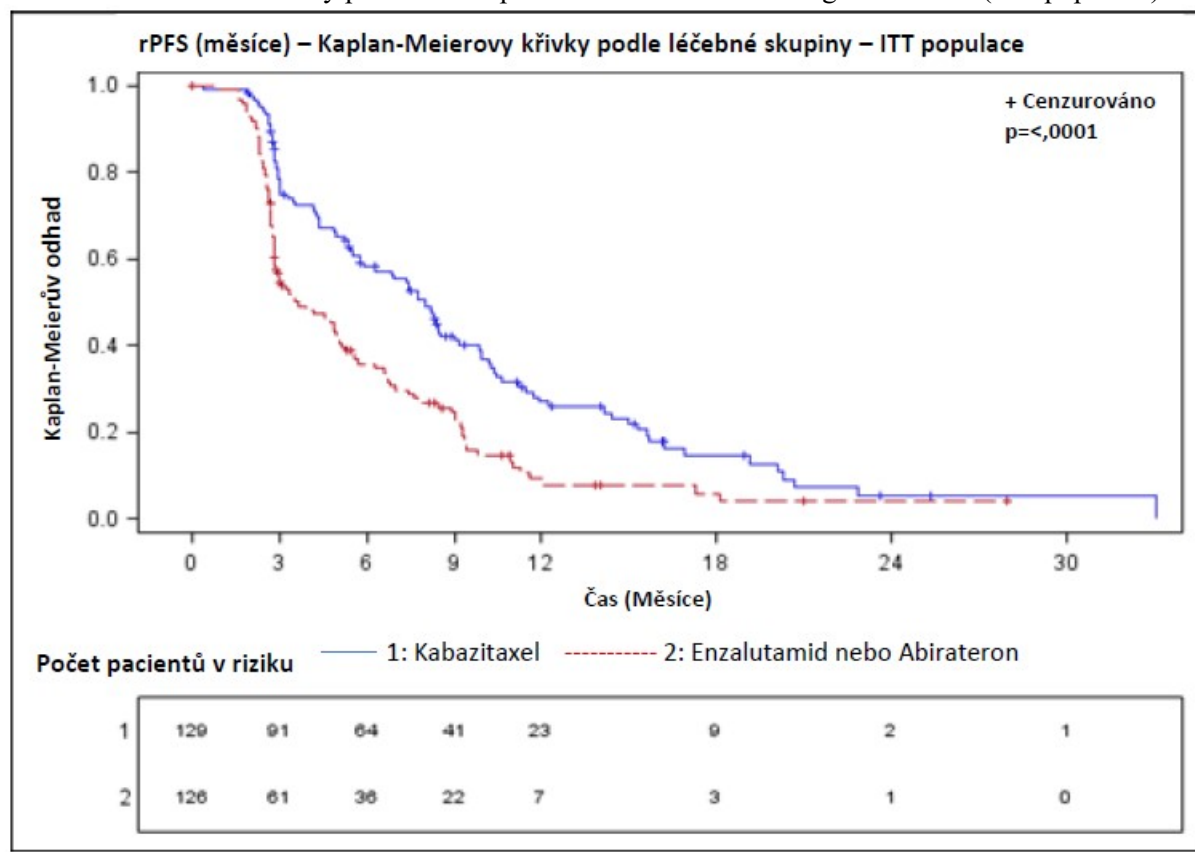
Studie splnila svůj hlavní cíl: rPFS bylo významně delší s přípravkem JEVTANA ve srovnání s léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (8,0 měsíců oproti 3,7), se 46% snížením rizika radiografické progresy ve srovnání s léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (viz Tabulka 6 a Graf 2).

Tabulka 6 - Účinnost přípravku Jevtana ve studii CARD při léčbě pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (analýza Intent to-treat) – Přežití bez radiografické progresy (rPFS)

	JEVTANA + prednison/prednisolon + G-CSF n=129	léčivá látka cílená na androgenní receptor: abirateron + prednison/prednisolon nebo enzalutamid n=126
Počet událostí k datu uzávěrky (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Medián rPFS (měsíce) (95% CI)	8,0 (5,7 až 9,2)	3,7 (2,8 až 5,1)
Poměr rizik (Hazard Ratio, HR) (95% CI)		0,54 (0,40 až 0,73)
Hodnota p ¹		< 0,0001

¹stratifikovaný log-rank test, práh významnosti = 0,05

Obrázek 2 – Primární cílový parametr: Kaplan-Meierova křivka radiografické PFS (ITT populace)



Značky označují cenzurovaná data.

Plánované podskupinové analýzy pro rPFS založené na stratifikačních faktorech v randomizaci prokázaly u pacientů, kteří dostávali léčivou látku cílenou na androgenní receptor před léčbou docetaxelem poměr rizika 0,61 (95% CI: 0,39 až 0,96) a poměr rizika 0,48 (95% CI: 0,32 to 0,70) u pacientů, kteří dostali léčivou látku cílenou na androgenní receptor až po léčbě docetaxelem.

Přípravek JEV TANA byl statisticky lepší ve srovnání s látkami cílenými na androgenní receptor pro každý z α -chráněných klíčových sekundárních parametrů, včetně celkového přežití (13,6 měsíců v rameni s přípravkem JEV TANA oproti 11,0 měsícům v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, HR 0,64, 95%CI: 0,46 až 0,89; p=0,008), přežití bez progresu (4,4 měsíce v rameni s přípravkem JEV TANA oproti 2,7 měsícům v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, poměr rizik 0,52; 95%CI: 0,40 až 0,68), potvrzená PSA odpověď (36,3 % v rameni s přípravkem JEV TANA oproti 14,3 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, p=0,0003) a nejlepší odpověď tumoru (36,5 % v rameni s přípravkem JEV TANA oproti 11,5 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, p=0,004).

Bezpečnostní profil přípravku Jevtana v dávce 25 mg/m² získaný ve studii CARD byl celkově konzistentní s profily získanými ve studiích TROPIC a PROSELICA (viz bod 4.8). Incidence nežádoucích účinků ≥ 3 . stupně byla 53,2 % v rameni s přípravkem JEV TANA oproti 46,0 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor. Incidence nežádoucích účinků $\geq$ stupeň 3 byla 31,7 % v rameni s přípravkem JEV TANA oproti 37,1 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor. Incidence pacientů, kteří trvale ukončili léčbu ve studii z důvodu nežádoucích účinků byla 19,8 % v rameni s přípravkem JEV TANA oproti 8,1 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor. Incidence pacientů, u kterých výskyt nežádoucích účinků vedl ke smrti byla 5,6 % v rameni s přípravkem JEV TANA oproti 10,5 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem JEV TANA u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinom prostaty (viz bod 4.2 pro informace o užití v pediatrické populaci).

JEVTANA byla hodnocena otevřenou, multicentrickou studií fáze 1/2 u 39 pediatrických pacientů (ve věku mezi 4 a 18 lety ve fázi 1 a mezi 3 a 16 lety ve fázi 2 studie). Fáze 2 této studie neprokázala účinnost kabazitaxelu v monoterapii u pediatrické populace s recidivujícím nebo refrakterním difúzním nádorem mozkového kmene a gliomem vysokého stupně malignity léčených dávkou 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena u 170 pacientů včetně pacientů s pokročilými solidními nádory (n = 69), metastazujícími nádory prsu (n = 34) a metastazujícími karcinomy prostaty (n = 67). Těmto nemocným byl podáván kabazitaxel v dávkách 10 až 30 mg/m² jednou týdně nebo jednou za 3 týdny.

Absorpce

Po jednododinové intravenózní aplikaci kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² pacientům s metastazujícím karcinomem prostaty (n = 67) byla C_{max} 226 ng/ml (variační koeficient (CV): 107 %), a tato hodnota byla dosažena na konci 1hodinové infuze (T_{max}). Průměrná hodnota AUC byla 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

Při podávání dávky 10 až 30 mg/m² nebyly u pacientů se solidními nádory (n = 126) pozorovány žádné významné odchylky v proporcionalitě k dávce.

Distribuce

Distribuční objem (V_{ss}) v rovnovážném stavu byl 4870 l (2640 l/m² u pacienta s mediánem tělesného povrchu 1,84 m²).

In vitro byla vazba kabazitaxelu na proteiny v lidském séru 89–92 %, a nebyla satureovatelná až do 50 000 ng/ml, což pokrývá maximální koncentrace pozorované v klinických studiích. Kabazitaxel se v lidském séru váže především na albumin (82 %) a lipoproteiny (87,9 % na HDL, 69,8 % na LDL a 55,8 % na VLDL). Poměry koncentrací krev/plazma v lidské krvi se *in vitro* pohybovaly od 0,90 do 0,99, což značí, že kabazitaxel byl rovnocenně distribuován mezi krev a plazmu.

Biotransformace

Kabazitaxel je ve velké míře metabolizován v játrech (> 95 %), a to hlavně isoenzymem CYP3A (80 až 90 %). Hlavní složkou, která obíhá v plazmě, je kabazitaxel. Kromě toho bylo v plazmě zjištěno sedm metabolitů (včetně 3 aktivních metabolitů vznikajících O-demetylací) s jedním převažujícím metabolitem, který tvoří 5 % výchozí expozice. U lidí je močí a stolicí vylučováno kolem 20 metabolitů kabazitaxelu.

Na základě studií *in vitro* by se potenciální riziko inhibice kabazitaxelem v klinicky významných koncentracích mohlo týkat léčivých přípravků, které jsou hlavními substráty CYP3A4.

V klinické studii bylo prokázáno, že kabazitaxel (25 mg/m² podávaný jednorázově v 1hodinové infuzi) neměnil plazmatické hladiny midazolamu, který je substrátem CYP3A. Při současném podávání substrátů CYP3A a kabazitaxelu v terapeutických dávkách se proto neočekává žádný klinický dopad na pacienta.

U léčivých přípravků, které jsou substráty jiných CYP enzymů (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 a 2D6), není žádné potenciální riziko inhibice, stejně jako není žádné potenciální riziko indukce kabazitaxelem u léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A, CYP2C9 a CYP3A. *In vitro* kabazitaxel nezpůsobil inhibici hlavní biotransformační dráhy warfarinu na 7-hydroxywarfarin, která probíhá přes CYP2C9. Proto se *in vivo* neočekává žádná farmakokinetická interakce kabazitaxelu s warfarinem.

In vitro kabazitaxel nevykazoval inhibici proteinů mnohočetné lékové rezistence (MRP, Multidrug Resistant Proteins): MRP1 a MRP2 ani transportéru organických kationtů 1 (OCT1, Organic Cation Transporter 1). Klinicky bylo pozorováno, že kabazitaxel inhibuje transport P-glykoproteinu (PgP) (digoxin, vinblastin), BCRP (Breast –Cancer-Resistant-Proteins) (metotrexát) a OATP1B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide) (CCK8) v koncentracích nejméně 15násobných, zatímco transport OATP1B1 (estradiol-17β-glukuronid) je inhibován v koncentracích pouze 5násobných. Proto je *in vivo* v dávce 25 mg/m² riziko interakcí se substráty MRP, OCT1, PgP, BCRP a OATP1B3

nepravděpodobné. Riziko interakce s OATP1B1 transportérem existuje zejména během trvání infuze (1 hodina) a až 20 minut po ukončení infuze (viz bod 4.5).

Eliminace

Po 1hodinové intravenózní infuzi [¹⁴C]-kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² bylo zhruba 80 % podané dávky vyloučeno během 2 týdnů. Kabazitaxel je vylučován převážně stolicí ve formě několika metabolitů (76 % podané dávky), zatímco podíl ledvin na vylučování kabazitaxelu a metabolitů je menší než 4 % dávky (2,3 % léčivého přípravku se vyloučí močí v nezměněné formě).

Kabazitaxel měl vysokou plazmatickou clearance 48,5 l/hod (26,4 l/h/m², medián povrchu těla 1,84 m²), a dlouhý terminální poločas 95 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Farmakokinetické populační analýzy zahrnovaly 70 pacientů ve věku 65 a více let (57 pacientů ve věku 65 až 75 let a 13 pacientů nad 75 let), přičemž nebyl zjištěn žádný vliv věku na farmakokinetiku kabazitaxelu.

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku JEVTANA u dětí a dospívajících do 18 let dosud nebyla stanovena.

Pacienti s poruchou jater

Kabazitaxel je eliminován především metabolickou cestou v játrech.

Studie se 43 onkologickými pacienty s poruchou funkce jater prokázala, že mírná porucha (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x ULN nebo AST > 1,5 x ULN) nebo středně závažná porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 a ≤ 3,0 x ULN) nemají vliv na farmakokinetiku kabazitaxelu. Maximální tolerovaná dávka (MTD) kabazitaxelu je 20 mg/m² u mírné poruchy funkce jater a 15 mg/m² u středně závažné poruchy funkce jater.

U 3 pacientů se závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 x ULN) bylo pozorováno snížení clearance o 39 % v porovnání s pacienty s mírnou poruchou funkce jater, což naznačuje určitý vliv závažné poruchy funkce jater na farmakokinetiku kabazitaxelu. MTD kabazitaxelu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla stanovena.

Na základě údajů o bezpečnosti a snášenlivosti má být u pacientů s mírnou poruchou funkce jater dávka snížena (viz body 4.2, 4.4). U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je přípravek JEVTANA kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou ledvin

Ledvinami je kabazitaxel vylučován minimálně (2,3 % dávky). Farmakokinetická populační analýza, která byla provedena ve skupině 170 pacientů a zahrnovala 14 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozsahu 30 až 50 ml/min) a 59 pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozsahu 50 až 80 ml/min), prokázala, že mírná až středně závažná porucha funkce ledvin nemá na farmakokinetiku kabazitaxelu významný účinek. Toto bylo potvrzeno speciální srovnávací farmakokinetickou studií pacientů se solidními nádory s normální funkcí ledvin (8 pacientů), se středně závažnou poruchou funkce ledvin (8 pacientů) a se závažnou poruchou funkce ledvin (9 pacientů), kteří byli léčeni několika cykly kabazitaxelu v samostatné intravenózní infuzi až do 25 mg/m².

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak vyskytly se u psů po jednorázovém podání, při podávání 5 dní a při podávání jednou týdně po expozicích nižších než klinických, a pravděpodobně jsou důležité pro klinické použití, byly následující: arteriolární/periarteriolární nekróza jater, hyperplazie žlučových a/nebo hepatocelulární nekróza (viz bod 4.2).

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů při expozicích vyšších než klinických, a pravděpodobně

jsou důležité pro klinické použití, byly poruchy oka charakterizované otokem/degenerací subkapsulárních čočkových vláken. Tyto účinky byly po 8 týdnech částečně reverzibilní.

Studie kancerogenicity kabazitaxelu nebyly zatím provedeny.

V testu bakteriální reverzní mutace (Amesův test) kabazitaxel nenavozoval mutace. V *in vitro* testu v lidských lymfocytech nebyl klastogenní (nedošlo k indukci strukturálních chromozomálních aberací, byl však zvýšen počet polyploidních buněk) a navodil zvýšení počtu mikronukleů v testech u potkanů *in vivo*. Tato genotoxická zjištění (pomocí aneugenního mechanismu) jsou dána farmakologickým účinkem léčivé látky (inhibice depolymerizace tubulinu).

U samců potkanů nemělo podávání kabazitaxelu vliv na schopnost páření ani na fertilitu. Nicméně, ve studiích toxicity opakovaného podávání byla u potkanů pozorována degenerace semenných váčků a atrofie semenotvorných kanálků varlat, a u psů testikulární degenerace (minimální nekróza jednotlivých epiteliálních buněk v nadvarleti). Expozice u zvířat byly podobné nebo nižší než expozice pozorované u lidí, jimž byly podávány odpovídající klinické dávky kabazitaxelu.

Při intravenózním podávání samicím potkanů jednou denně od 6. do 17. dne gestace vyvolal kabazitaxel embryofetální toxicitu vázanou na toxicitu maternální, která znamenala úmrtí plodů a sníženou průměrnou fetální hmotnost spojenou s opožděnou osifikací skeletu. Expozice u zvířat byly nižší než expozice pozorované u lidí, jimž byly podávány odpovídající klinické dávky kabazitaxelu. U potkanů kabazitaxel prochází placentární bariérou.

Kabazitaxel a jeho metabolity se u potkanů vylučují do mateřského mléka v množství odpovídajícím až 1,5 % z podané dávky během 24 hodin.

Zhodnocení rizika pro životní prostředí

Dle výsledků studií hodnotících riziko pro životní prostředí nevzniká při používání přípravku JEVTANA žádné signifikantní riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6, likvidace nepoužitého léčivého přípravku).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrát

Polysorbát 80

Kyselina citronová

Rozpouštědlo

Ethanol 96% (V/V)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Během přípravy a podávání infuzního roztoku se nesmí používat infuzní vaky z PVC nebo polyuretanové infuzní sety.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po otevření

Injekční lahvičky s koncentrátem a s rozpouštědlem musí být použity okamžitě. Pokud nejsou použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

Po úvodním naředění koncentrátu rozpouštědlem

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 1 hodiny při pokojové teplotě (15–30 °C). Z mikrobiologického hlediska má být směs koncentrátu s rozpouštědlem použita okamžitě. Není-li použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po finálním naředění v infuzním vaku/láhvi

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (včetně jedné hodiny trvání infuze) a 48 hodin při uchovávání v chladničce (včetně 1 hodiny trvání infuze).

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před chladem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po otevření a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku s koncentrátem a jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem:

- Koncentrát: 1,5 ml koncentrátu v bezbarvé skleněné lahvičce (sklo typu I) o objemu 15 ml uzavřené šedou chorobutylovou gumovou zátkou, opatřené hliníkovým víčkem a světle zeleným odtrhávacím plastovým víčkem. Jedna lahvička obsahuje 60 mg kabazitaxelu na 1,5 ml nominálního objemu (plnicí objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml). Tento plnicí objem byl stanoven během vývoje přípravku JEVTANA tak, aby kompenzoval ztráty roztoku během přípravy premixu. Přeplněním se zajistí, aby po naředění **celým** objemem přiloženého rozpouštědla pro přípravek JEVTANA zůstal minimální využitelný objem 6 ml premixu přípravku JEVTANA o koncentraci 10 mg/ml, což odpovídá uváděnému množství 60 mg v jedné lahvičce.
- Rozpouštědlo: 4,5 ml rozpouštědla v bezbarvé skleněné lahvičce (sklo typu I) o objemu 15 ml uzavřené šedou chorobutylovou gumovou zátkou, opatřené zlatě zbarveným hliníkovým víčkem a bezbarvým odtrhávacím plastovým víčkem. Nominální objem jedné lahvičky je 4,5 ml (plnicí objem je 5,67 ml). Plnicí objem byl stanoven během vývoje přípravku a přeplněním se zajistí, aby po přidání **veškerého** obsahu lahvičky s rozpouštědlem do lahvičky obsahující 60 mg koncentrátu přípravku JEVTANA byla koncentrace roztoku premixu přípravku JEVTANA 10 mg/ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek JEVTANA mohou připravovat a podávat pouze pracovníci vyškolení pro práci s cytotoxickými látkami. S léčivým přípravkem nesmí manipulovat těhotné ženy. Stejně jako při práci s ostatními cytostatiky, je zapotřebí zachovávat zvýšenou opatrnost i při zacházení s přípravkem JEVTANA a při přípravě roztoku, což znamená používat ochranné prostředky, osobní ochranné pomůcky (např. rukavice) a bezpečné postupy přípravy. Dojde-li v kterékoli fázi přípravy roztoku přípravku JEVTANA ke kontaktu přípravku s pokožkou, ihned důkladně omyjte postižené místo

vodou a mýdlem. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, okamžitě důkladně omyjte postižené místo vodou.

Před přidáním do infuzního roztoku vždy nařed'te koncentrát pro infuzní roztok **veškerým** přiloženým rozpouštědlem.

Před mísením a ředěním přípravku si pečlivě přečt'ete **CELÝ** následující odstavec. Přípravek JEVTANA se musí před podáním **DVAKRÁT** ředit. Dodržujte níže uvedené pokyny k přípravě.

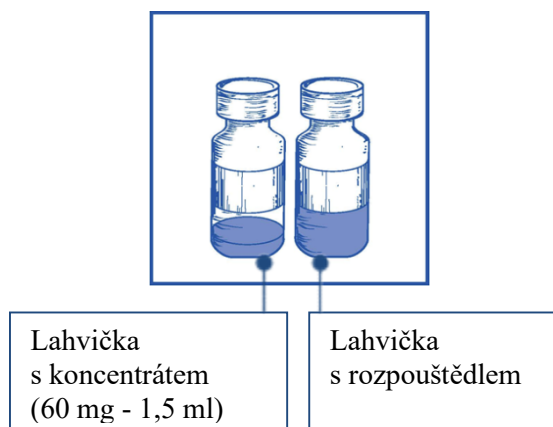
Upozornění: Injekční lahvička s koncentrátem přípravku JEVTANA 60 mg/1,5 ml (plnicí objem 73,2 mg kabazitaxelu v 1,83 ml) a injekční lahvička s rozpouštědlem (plnicí objem 5,67 ml) obsahují nadbytečný objem, aby byly kompenzovány ztráty roztoku během přípravy. Díky tomuto přeplnění je zajištěno, že po naředění **VEŠKERÝM** objemem dodávaného rozpouštědla bude výsledná koncentrace roztoku kabazitaxelu 10 mg/ml.

Následující dvoukrokové ředění pro přípravu infuzního roztoku se musí provádět v aseptických podmínkách.

Krok 1: Úvodní ředění koncentrátu pro infuzní roztok přiloženým rozpouštědlem

Krok 1.1

Zkontrolujte injekční lahvičku s koncentrátem a přiložené rozpouštědlo. Roztoky koncentrátu a rozpouštědla mají být čiré.



Krok 1.2

Lahvičku mírně nakloňte a pomocí stříkačky s jehlou asepticky naberte **veškerý** objem dodávaného rozpouštědla.

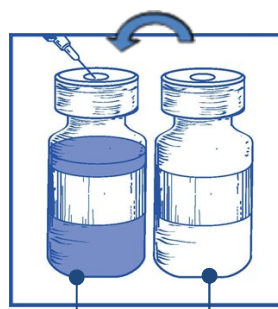


Krok 1.3

Vstříkněte **celý objem** rozpouštědla do příslušné lahvičky s koncentrátem.

Aby se co nejvíce zabránilo napěnění, držte při vypouštění rozpouštědla ze stříkačky jehlu přímo proti stěně injekční lahvičky s koncentrátem a obsah vypouštějte pomalu.

Po rekonstituci má výsledný roztok kabazitaxelu koncentraci 10 mg/ml.



Lahvička s koncentrátem
a rozpouštědlem
10 mg/ml

Lahvička
s rozpouštědlem

Krok 1.4

Vytáhněte stříkačku s jehlou a roztok opatrně manuálně promíchejte opakovaným obracením lahvičky, dokud není roztok čirý a homogenní. To by mělo trvat asi 45 vteřin.



Směs koncentrátu a
rozpouštědla 10 mg/ml

Krok 1.5

Nechte roztok stát přibližně 5 minut a pak zkontrolujte, zda je homogenní a čirý.

Přítomnost pěny je i po této době normální.



Směs koncentrátu a
rozpouštědla 10 mg/ml

Výsledná směs koncentrátu a rozpouštědla obsahuje kabazitaxel v koncentraci 10 mg/ml (objem, který lze z lahvičky nabrat, je nejméně 6 ml). Druhé ředění má být provedeno okamžitě (během 1 hodiny) postupem uvedeným v Kroku 2.

Pro podání předepsané dávky může být zapotřebí připravit více než 1 injekční lahvičku se směsí koncentrátu a rozpouštědla.

Krok 2: Druhé (finální) ředění pro infuzi

Krok 2.1

Pomocí kalibrované stříkačky s jehlou asepticky odeberte požadované množství směsi koncentrátu s rozpouštědlem (s koncentrací kabazitaxelu 10 mg/ml). Příklad: pro dávku 45 mg přípravku JEVTANA bude zapotřebí 4,5 ml směsi koncentrátu s rozpouštědlem připravené v Kroku 1.

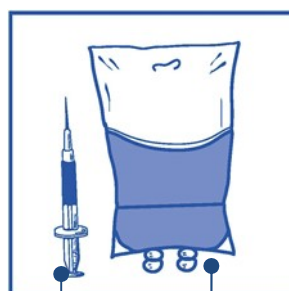
Protože na stěnách lahvičky s roztokem připraveným podle postupu v Kroku 1 může být stále pěna, je nejlepší při natahování umístit jehlu stříkačky do středu lahvičky.



Směs koncentrátu
a rozpouštědla 10 mg/ml

Krok 2.2

Do sterilního infuzního vaku bez obsahu PVC obsahujícího buď 5% roztok glukosy nebo fyziologický roztok (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%)) vstříkněte odebraný objem. Koncentrace infuzního roztoku má být mezi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml.

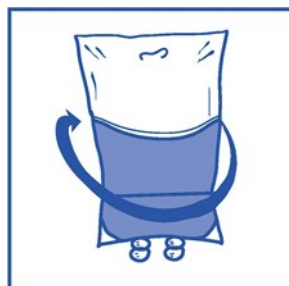


Potřebné množství
směsi koncentrátu
s rozpouštědlem
mixture

Roztok 5% glukosy
nebo 9 mg/ml
chloridu sodného
(0,9%) pro infuzi

Krok 2.3

Vyjměte stříkačku a manuálně, rotačním pohybem, promíchejte obsah infuzního vaku nebo láhve.



Krok 2.4

Stejně jako ostatní parenterální přípravky je nutné připravený roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Protože je infuzní roztok supersaturovaný, může po delší době krystalizovat. V tomto případě se tento roztok nesmí použít a je zapotřebí jej zlikvidovat.



Infuzní roztok přípravku JEVTANA má být použit okamžitě. Nicméně, doba použitelnosti může být při dodržení specifických podmínek delší, viz bod 6.3.

Během podávání se doporučuje použít in-line filtr o velikosti pórů 0,22 mikrometru (někdy se udává velikost 0,2 mikrometru).

Pro přípravu a podávání přípravku JEVTANA nepoužívejte infuzní vaky z PVC ani polyuretanové infuzní sety.

Přípravek JEVTANA nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou výše uvedených.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/676/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. března 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 14. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY A OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JEVTANA 60 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok
kabazitaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 40 mg kabazitaxelu.
Jedna 1,5 ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 60 mg kabazitaxelu.
Lahvička s koncentrátem (plnicí objem 73,2 mg kabazitaxelu v 1,83 ml) a lahvička s rozpouštědlem (5,67 ml) obsahují nadbytečný objem kompenzující ztráty roztoku během přípravy. Přeplnění zajišťuje výslednou koncentraci kabazitaxelu 10 mg/ml **po prvním naředění VEŠKERÝM objemem dodávaného rozpouštědla.**

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky
Injekční lahvička s koncentrátem: polysorbát 80 a kyselina citronová.
Injekční lahvička s rozpouštědlem: ethanol 96% (V/V) a voda pro injekci.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička s 1,5 ml koncentrátu a 1 injekční lahvička s 4,5 ml rozpouštědla.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jenorázové injekční lahvičky.

UPOZORNĚNÍ: **Je nutné dvoukrokové ředění. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.**

Intravenózní podání (infuze) PO finálním naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti naředěného roztoku je uvedena v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před chladem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/676/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S KONCENTRÁTEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

JEVTANA 60 mg sterilní koncentrát
kabazitaxel

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Nařed'te VEŠKERÝM objemem dodávaného rozpouš'tedla.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml
10 mg/ml po prvním ředění.

6. JINÉ

Roztok pro i.v. infuzi po finálním naředění (viz příbalová informace).
Obsahuje nadbytečný objem.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ROZPOUŠTĚDLO pro přípravek JEVTANA

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro naředění využijte **CELÝ obsah** (viz příbalová informace).

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

4,5 ml (ethanol 96% (V/V) a voda pro injekci).

6. JINÉ

Injekční lahvička obsahuje nadbytečný objem.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

JEVTANA 60 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok kabazitaxel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek JEVTANA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek JEVTANA podán
3. Jak se přípravek JEVTANA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek JEVTANA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek JEVTANA a k čemu se používá

Váš léčivý přípravek se jmenuje JEVTANA. Obecný název léčivé látky je kabazitaxel. Patří do skupiny léčiv zvaných „taxany“, které se používají k léčbě nádorových onemocnění.

Přípravek JEVTANA se používá k léčbě zhoubného onemocnění prostaty, které pokračuje i po jiné chemoterapii. Přípravek brání růstu a množení buněk.

Jako součást léčby budete také užívat kortikosteroid (prednison nebo prednisolon), který se polyká jednou denně. Požádejte svého lékaře, aby Vám o tomto léku podal více informací.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek JEVTANA podán

Nepoužívejte přípravek JEVTANA

- jestliže jste alergický(á) na kabazitaxel, na jiné taxany, na polysorbát 80 nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud máte příliš nízký počet bílých krvinek (počet neutrofilů menší nebo roven 1500 buněk/mm³),
- máte-li závažnou poruchu funkce jater,
- pokud jste v nedávné době dostal(a) nebo dostanete očkování proti žluté zimnici.

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného, nesmíte užívat přípravek JEVTANA. Pokud si nejste jist(a), poraďte se před užíváním přípravku JEVTANA s lékařem.

Upozornění a opatření

Před zahájením léčby přípravkem JEVTANA podstoupíte krevní testy, kterými se ověří, že máte dostatek krevních buněk a dostatečné funkce jater a ledvin, aby Vám mohl být přípravek JEVTANA podán.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud:

- máte horečku. Během léčby přípravkem JEV TANA je pravděpodobnější, že se Vám sníží počet krevních buněk. Lékař bude kontrolovat krev a obecné příznaky infekce. Může Vám podat další léky, které slouží k udržování počtu krevních buněk. U lidí s nízkým počtem buněk v krvi může dojít k život ohrožujícím infekcím. Nejčasnějším příznakem infekce může být horečka, proto v případě jejího výskytu neprodleně informujte lékaře.
- jste někdy měl(a) jakoukoli alergii. V průběhu léčby přípravkem JEV TANA se mohou objevit závažné alergické reakce.
- trpíte závažným nebo dlouhotrvajícím průjmem, necítíte se dobře (pocit na zvracení) nebo zvracíte. Všechny tyto příznaky mohou zapříčinit vážnou dehydrataci. Lékař Vám může podat léky.
- máte jakékoli problémy s krvácením ze střev nebo změny zbarvení stolice nebo bolesti břicha. Jestliže je krvácení nebo bolest vážná, lékař léčbu přípravkem JEV TANA ukončí. Je to kvůli tomu, že přípravek JEV TANA může zvyšovat riziko krvácení nebo proděravění střevní stěny.
- máte problémy s ledvinami.
- máte nažloutlou kůži nebo oči, tmavnutí moči, pocitujete silný pocit na zvracení nebo zvracíte, jelikož se může jednat o příznaky onemocnění jater.
- se u Vás během léčby objeví problémy s játry.
- zaznamenate jakékoli významné zvýšení nebo snížení objemu moči vyloučené za den.
- máte krev v moči.

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného, ihned informujte svého lékaře. Lékař může snížit dávkování přípravku JEV TANA nebo léčbu ukončit.

Další léčivé přípravky a přípravek JEV TANA

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to kvůli tomu, že některé léky mohou ovlivnit způsob účinku přípravku JEV TANA, nebo přípravek JEV TANA může mít vliv na jiné léky, které užíváte.

Tyto léky zahrnují:

- ketokonazol, rifampicin (na infekce),
- karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin (na záchvaty),
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek na depresi a jiná onemocnění),
- statiny (jako je simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin nebo pravastatin) (na snížení hladiny cholesterolu v krvi),
- valsartan (na vysoký krevní tlak),
- repaglinid (na cukrovku).

Jestliže jste léčen(a) přípravkem JEV TANA, poraďte se s lékařem dříve, než podstoupíte očkování.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek JEV TANA není určen pro použití u žen.

Pokud je Vaše partnerka těhotná nebo by mohla otěhotnět, používejte při sexu kondom. Přípravek JEV TANA by se mohl vyskytnout ve spermatu a může mít vliv na plod. Během léčby a ještě 4 měsíce po léčbě byste neměl počít dítě. Je vhodné se před léčbou poradit s lékařem o možnosti uchování spermatu, protože léčba přípravkem JEV TANA může ovlivnit plodnost mužů.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při léčbě tímto přípravkem můžete cítit únavu nebo závrať. Pokud k tomu dojde, neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek JEVTANA obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 573 mg alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce s rozpouštědlem. Množství alkoholu v dávce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 11 ml piva nebo 5 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky. Pokud jste závislý(á) na alkoholu, trpíte onemocněním jater nebo epilepsií, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

3. Jak se přípravek JEVTANA používá

Návod k použití

Ke snížení rizika alergických reakcí Vám bude před přípravkem JEVTANA podán léčivý přípravek proti alergii.

- Přípravek JEVTANA Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.
- Před aplikací se přípravek JEVTANA musí připravit (naředit). Praktické informace pro lékaře, sestry a zdravotnické pracovníky týkající se zacházení s přípravkem a jeho podávání jsou uvedeny na konci této příbalové informace.
- Přípravek JEVTANA Vám bude podán v nemocnici, nitrožilně (intravenózní podání) a infuze bude trvat přibližně hodinu.
- V rámci léčby také dostanete kortikosteroid (prednison nebo prednisolon), který budete užívat jednou denně ústy.

Kolik přípravku a jak často se používá

- Obvyklá dávka závisí na velikosti povrchu Vašeho těla. Lékař povrch vypočítá v metrech čtverečních (m²) a rozhodne, jakou dávku budete dostávat.
- Obvykle budete dostávat jednu infuzi každé 3 týdny.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař o tom s Vámi bude diskutovat a objasní Vám potenciální rizika i přínosy plynoucí z léčby.

Ihned vyhledejte lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

- horečka (vysoká teplota). Je častá (může postihnout až 1 osobu z 10).

- vážná ztráta tělesných tekutin (dehydratace). Je častá (může postihnout až 1 osobu z 10). K dehydrataci může dojít, pokud máte závažný nebo dlouhotrvající průjem, horečku nebo zvracíte.
- závažná bolest břicha nebo bolest břicha, která neustupuje. Může se objevit v případě, kdy došlo k proděravění stěny žaludku, jícnu, tenkého nebo tlustého střeva (tzv. gastrointestinální perforace). Může vést k úmrtí.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, okamžitě informujte lékaře.

Další nežádoucí účinky jsou následující:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (jsou důležité pro obranu proti infekcím)
- pokles počtu krevních destiček (projevuje se zvýšeným rizikem krvácení)
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- žaludeční obtíže včetně pocitu na zvracení (nauzea), průjmu nebo zácpy
- bolest zad
- krev v moči
- pocit únavy, slabosti nebo nedostatku energie.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- změny vnímání chuti
- dušnost
- kašel
- bolest břicha
- krátkodobé vypadávání vlasů (ve většině případů se obnoví normální růst vlasů)
- bolest kloubů
- infekce močových cest
- snížení počtu bílých krvinek spolu s horečkou a infekcí
- pocit necitlivosti, brnění, pálení nebo snížení citlivosti rukou a nohou
- závrať
- bolest hlavy
- pokles nebo zvýšení krevního tlaku
- nepříjemný pocit v žaludku, pálení žáhy nebo říhání
- bolest žaludku
- hemoroidy
- svalové křeče
- bolestivé nebo časté močení
- inkontinence moči
- onemocnění nebo problémy s ledvinami
- vřídky v ústech nebo na rtech
- infekce nebo riziko infekce
- vysoká hladina cukru v krvi
- nespavost
- mentální zmatenost
- pocit úzkosti
- abnormální pocity nebo ztráta citlivosti nebo bolest rukou a nohou
- potíže s udržením rovnováhy
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep
- krevní sraženiny v dolních končetinách nebo plicích
- pocit zarudnutí kůže
- bolesti v ústech nebo v krku
- krvácení z konečníku

- nepříjemné pocity ve svalech, bolestivost, slabost
- otok v oblasti kotníků nebo celých nohou
- třesavka
- porucha nehtů (změna barvy nehtů; nehty se mohou oddělovat).

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvonění v uších
- pocit horkosti na kůži
- zčervenání kůže
- zánět močového měchýře, který se může objevit po provedené radiační terapii (léčbě ozařováním) (v důsledku jevu zvaného „radiační recall fenomén“)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- intersticiální plicní onemocnění (zánět plic způsobující kašel a obtíže při dýchání).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek JEVTANA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a štítku injekčních lahviček za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem.

Informace o uchovávání a použitelnosti již naředěného přípravku JEVTANA, který je připraven k použití, jsou uvedeny v odstavci „Praktické informace pro zdravotnické pracovníky týkající se přípravy, podání a zacházení s přípravkem JEVTANA“.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek JEVTANA obsahuje

Léčivou látkou je kabazitaxel. Jeden ml koncentrátu obsahuje 40 mg kabazitaxelu. Jedna injekční lahvička obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Pomocnými látkami jsou polysorbát 80 a kyselina citronová v koncentrátu a ethanol 96% (V/V) a voda pro injekci v rozpouštědle (viz bod „Přípravek JEVTANA obsahuje ethanol (alkohol“).

Upozornění: Injekční lahvička s koncentrátem přípravku JEVTANA 60 mg/1,5 ml (plnicí objem 73,2 mg kabazitaxelu v 1,83 ml) a injekční lahvička s rozpouštědlem (plnicí objem 5,67 ml) obsahují nadbytečný objem, aby byly kompenzovány ztráty roztoku během přípravy. Díky tomuto přeplnění je zajištěno, že po naředění **VEŠKERÝM** objemem dodávaného rozpouštědla bude výsledná koncentrace roztoku kabazitaxelu 10 mg/ml.

Jak přípravek JEV TANA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek JEV TANA je koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, žlutý až nahnědlý olejovitý roztok.

Rozpouštědlo je čirý a bezbarvý roztok.

Jedno balení přípravku JEV TANA obsahuje:

- Jednu jednorázovou injekční lahvičku z bezbarvého skla uzavřenou šedou gumovou zátkou, opatřenou hliníkovým víčkem a světle zeleným plastovým odtrhávacím víčkem, která obsahuje 1,5 ml (nominální objem) koncentráту.
- Jednu jednorázovou injekční lahvičku z bezbarvého skla uzavřenou šedou gumovou zátkou, opatřenou zlatě zbarveným hliníkovým víčkem a bezbarvým plastovým odtrhávacím víčkem, která obsahuje 4,5 ml (nominální objem) rozpouštědla.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francie

Výrobce

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

**PRAKTICKÉ INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY
TÝKAJÍCÍ SE PŘÍPRAVY, PODÁNÍ A ZACHÁZENÍ S PŘÍPRAVKEM JEVTANA 60 mg
KONCENTRÁT A ROZPOUŠTĚDLO PRO INFUZNÍ ROZTOK**

Tato informace uživateli doplňuje bod 3 a 5.

Je důležité, abyste si před přípravou infuzního roztoku přečetl(a) celý postup.

Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou používány k ředění.

Doba použitelnosti a zvláštní opatření pro uchovávání

Pro balení JEVTANA 60 mg koncentrát a rozpouštědlo

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před chladem.

Po otevření

Injekční lahvičky s koncentrátem a s rozpouštědlem musí být použity okamžitě. Pokud nejsou použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele. Z mikrobiologického hlediska musí dvoukrokové ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek (viz níže „Příprava a podání přípravku – upozornění“).

Po úvodním naředění přípravku JEVTANA 60 mg koncentrát **celým** objemem injekční lahvičky s rozpouštědlem byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 1 hodiny při pokojové teplotě.

Po finálním naředění v infuzním vaku/láhvi

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (15–30 °C) včetně jedné hodiny trvání infuze a 48 hodin při skladování v chladničce včetně 1 hodiny trvání infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Příprava a podání přípravku – upozornění

Stejně jako při práci s ostatními cytostatiky je zapotřebí zachovávat zvýšenou opatrnost i při zacházení s přípravkem JEVTANA a při přípravě roztoku, což znamená používat ochranné prostředky, osobní ochranné pomůcky (např. rukavice) a bezpečné postupy přípravy.

Dojde-li v kterékoli fázi přípravy roztoku přípravku JEVTANA ke kontaktu přípravku s pokožkou, ihned důkladně omyjte postižené místo vodou a mýdlem. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, okamžitě důkladně omyjte postižené místo vodou.

Přípravek JEVTANA mohou připravovat a podávat pouze pracovníci vyškolení pro práci s cytotoxickými látkami. S přípravkem nesmí manipulovat těhotné ženy.

Vždy nařeďte koncentrovaný roztok pro přípravu infuzního roztoku **veškerým** přiloženým rozpouštědlem před přidáním do infuzního roztoku.

Přípravné kroky

Před mísením a ředěním přípravku si pečlivě přečtěte **CELÝ** následující odstavec. Přípravek JEVTANA se musí před podáním **DVAKRÁT** ředit. Dodržujte níže uvedené pokyny k přípravě.

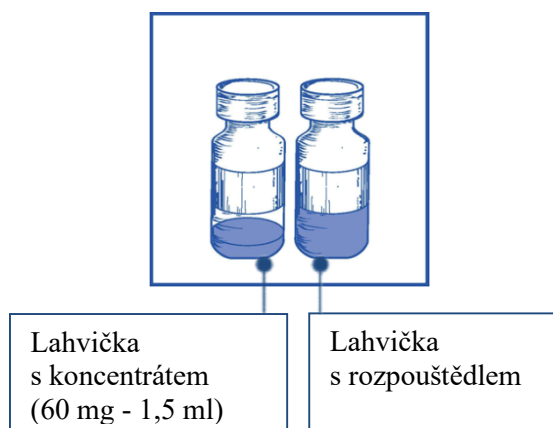
Upozornění: Injekční lahvička s koncentrátem přípravku JEVTANA 60 mg/1,5 ml (plnicí objem 73,2 mg kabazitaxelu v 1,83 ml) a injekční lahvička s rozpouštědlem (plnicí objem 5,67 ml) obsahují nadbytečný objem, aby byly kompenzovány ztráty roztoku během přípravy. Díky tomuto přeplnění je zajištěno, že po naředění **VEŠKERÝM** objemem dodávaného rozpouštědla bude výsledná koncentrace roztoku kabazitaxelu 10 mg/ml.

Následující dvoukrokové ředění pro přípravu infuzního roztoku se musí provádět v aseptických podmínkách.

Krok 1: Úvodní ředění koncentrátu pro infuzní roztok přiloženým rozpouštědlem

Krok 1.1

Zkontrolujte injekční lahvičku s koncentrátem a přiložené rozpouštědlo. Roztoky koncentrátu a rozpouštědla mají být čiré.



Krok 1.2

Lahvičku mírně nakloňte a pomocí stříkačky s jehlou asepticky naberte **veškerý** objem dodávaného rozpouštědla.

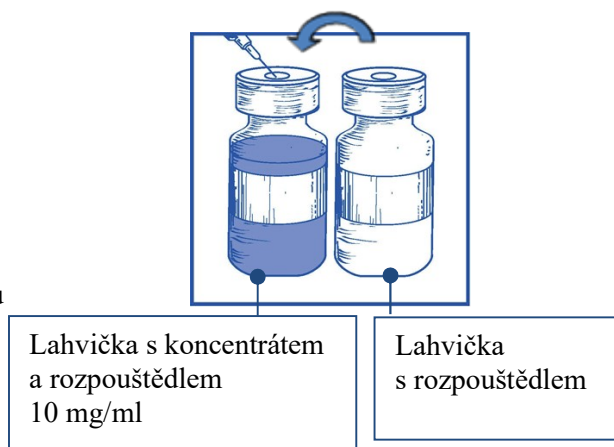


Krok 1.3

Vstříkněte **celý** objem rozpouštědla do příslušné lahvičky s koncentrátem.

Aby se co nejvíce zabránilo napěnění, držte při vypouštění rozpouštědla ze stříkačky jehlu přímo proti stěně injekční lahvičky s koncentrátem a obsah vypouštějte pomalu.

Po rekonstituci má výsledný roztok kabazitaxelu koncentraci 10 mg/ml.



Krok 1.4

Vytáhněte stříkačku s jehlou a roztok opatrně manuálně promíchejte opakovaným obracením lahvičky, dokud není roztok čirý a homogenní. To by mělo trvat asi 45 vteřin.



Směs koncentrátu
a rozpouštědla 10 mg/ml

Krok 1.5

Nechte roztok stát přibližně 5 minut a pak zkontrolujte, zda je homogenní a čirý.

Přítomnost pěny je i po této době normální.



Směs koncentrátu
a rozpouštědla 10 mg/ml

Výsledná směs koncentrátu a rozpouštědla obsahuje kabazitaxel v koncentraci 10 mg/ml (objem, který lze z lahvičky nabrat, je nejméně 6 ml). Druhé ředění má být provedeno okamžitě (během 1 hodiny) postupem uvedeným v Kroku 2.

Pro podání předepsané dávky může být zapotřebí připravit více než 1 injekční lahvičku se směsí koncentrátu a rozpouštědla.

Krok 2: Druhé (finální) ředění pro infuzi

Krok 2.1

Pomocí kalibrované stříkačky s jehlou asepticky odeberte požadované množství směsi koncentrátu s rozpouštědlem (s koncentrací kabazitaxelu 10 mg/ml). Příklad: pro dávku 45 mg přípravku JEVTANA bude zapotřebí 4,5 ml směsi koncentrátu s rozpouštědlem připravené v Kroku 1.

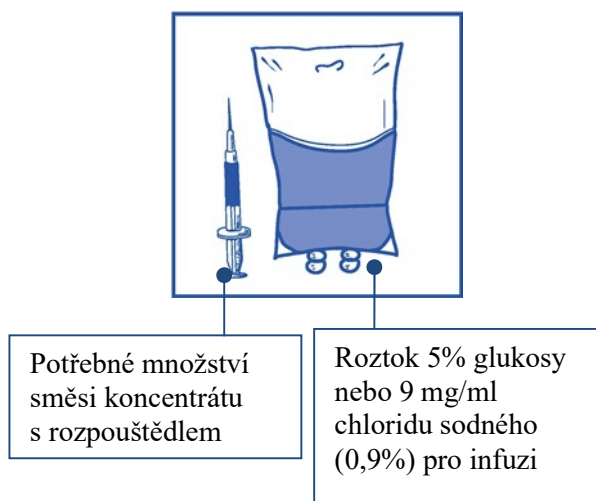
Protože na stěnách lahvičky s roztokem připraveným podle postupu v Kroku 1 může být stále pěna, je nejlepší při natahování umístit jehlu stříkačky do středu lahvičky.



Směs koncentrátu
a rozpouštědla 10 mg/ml

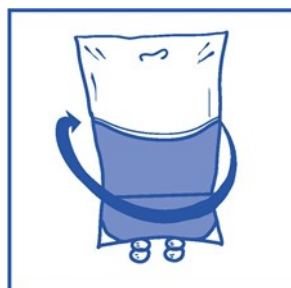
Krok 2.2

Do sterilního infuzního vaku bez obsahu PVC obsahujícího buď 5% roztok glukosy nebo fyziologický roztok (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%)) vstříkněte odebraný objem. Koncentrace infuzního roztoku má být mezi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml.



Krok 2.3

Vyjměte stříkačku a manuálně, rotačním pohybem, promíchejte obsah infuzního vaku nebo láhve.



Krok 2.4

Stejně jako ostatní parenterální přípravky je nutné připravený roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Protože je infuzní roztok supersaturovaný, může po delší době krystalizovat. V tomto případě se roztok nesmí použít a je zapotřebí jej zlikvidovat.



Infuzní roztok přípravku JEVTANA má být použit okamžitě. Nicméně, doba použitelnosti může být při dodržení specifických podmínek delší, viz výše **Doba použitelnosti a zvláštní opatření pro uchovávání**.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Způsob podání

Přípravek JEVTANA se podává ve formě jednohodinové infuze.

Během podávání se doporučuje použít in-line filtr o velikosti pórů 0,22 mikrometru (někdy se udává velikost 0,2 mikrometru).

Pro přípravu a podávání infuzního roztoku nepoužívejte infuzní vaky z PVC nebo polyuretanové infuzní sety.