

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JEVTANA 60 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 40 mg cabazitaxel.

Elke injectieflacon met 1,5 ml (nominaal volume) concentraat bevat 60 mg cabazitaxel.

Na verdunning met de volledige oplossing oplosmiddel bevat elke ml oplossing 10 mg cabazitaxel.

Opmerking: zowel de injectieflacon met JEVANA 60 mg/1,5 ml concentraat (vulvolume: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) als de injectieflacon met oplosmiddel (vulvolume: 5,67 ml) bevatten een overvulling om vloeistofverlies tijdens de bereiding te compenseren. Deze overvulling verzekert dat na verdunning met **AL** het bijgeleverde oplosmiddel, de oplossing 10 mg/ml cabazitaxel bevat.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon oplosmiddel bevat 573,3 mg ethanol 96%.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldergele tot bruingele olieachtige oplossing.

Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

JEVTANA in combinatie met prednison of prednisolon is bestemd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die voorheen behandeld werden op basis van een docetaxel-behandelingschema (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van JEVANA dient beperkt te worden tot ziekenhuisafdelingen die gespecialiseerd zijn in het toedienen van cytotoxica en het dient alleen te worden toegediend onder de supervisie van een arts die gekwalificeerd is voor de toepassing van chemotherapie bij kanker. De faciliteiten en de benodigdheden voor de behandeling van ernstige overgevoeligheidsreacties zoals hypotensie en bronchospasmen dienen beschikbaar te zijn (zie rubriek 4.4).

Premedicatie

Het aanbevolen premedicatieschema moet minstens 30 minuten vóór elke toediening met JEVANA uitgevoerd worden met de volgende geneesmiddelen, intraveneus toegediend, om het risico op en de ernst van overgevoeligheid te verminderen:

- antihistaminicum (5 mg dexchlorfeniramine of 25 mg difenhydramine of equivalent antihistaminicum),
- corticosteroid (8 mg dexamethason of equivalent steroid), en
- H₂-antagonist (ranitidine of equivalente H₂-antagonist) (zie rubriek 4.4).

Anti-emetische profylaxe wordt aanbevolen en kan indien nodig oraal of intraveneus toegediend worden.

Gedurende de gehele behandeling dient de vochthuishouding van de patiënt nauwgezet gevolgd te worden, om complicaties zoals nierinsufficiëntie te voorkomen.

Dosering

De aanbevolen dosis JEVTANA is 25 mg/m² toegediend als een 1-uur-durende intraveneuze infusie om de 3 weken in combinatie met 10 mg oraal prednison of prednisolon per dag gedurende de gehele behandeling met JEVTANA.

Dosisaanpassingen

De dosis dient aangepast te worden als patiënten de volgende bijwerkingen vertonen (de graden verwijzen naar de CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versie 4.0):

Tabel 1 – Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen bij patiënten behandeld met cabazitaxel

Bijwerkingen	Dosisaanpassing
Langdurige neutropenie ≥ graad 3 (langer dan 1 week) ondanks aangepaste medicatie waaronder G-CSF	Stel de behandeling uit tot het aantal neutrofielen >1500 cellen/mm ³ bedraagt, verlaag daarna de dosis cabazitaxel van 25 mg/m ² naar 20 mg/m ² .
Febriële neutropenie of neutropenische infectie	Stel de behandeling uit tot verbetering of verdwijning en tot het aantal neutrofielen >1500 cellen/mm ³ bedraagt, verlaag daarna de dosis cabazitaxel van 25 mg/m ² naar 20 mg/m ² .
Diarree ≥ graad 3 of persistente diarree ondanks aangepaste medicatie, incl. vocht- en elektrolytensubstitutie	Stel de behandeling uit tot verbetering of verdwijning, verlaag daarna de dosis cabazitaxel van 25 mg/m ² naar 20 mg/m ² .
Perifere neuropathie ≥ graad 2	Stel de behandeling uit tot verbetering, verlaag daarna de dosis cabazitaxel van 25 mg/m ² naar 20 mg/m ² .

Indien patiënten deze bijwerking(en) blijven vertonen bij een dosis van 20 mg/m², kan verdere dosisverlaging naar 15 mg/m² of het staken van de behandeling met JEVTANA worden overwogen. Patiëntengegevens over gebruik bij een dosis lager dan 20 mg/m² zijn beperkt.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Cabazitaxel wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Bij patiënten met een lichte vorm van leverfunctiestoornis (totale bilirubine >1 tot ≤ 1,5 x de bovengrens van het normale [Upper Limit of Normal, ULN] of ASAT >1,5 x ULN) moet de dosis cabazitaxel worden verlaagd tot 20 mg/m². De toediening van cabazitaxel aan patiënten met een lichte vorm van leverfunctiestoornis moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren en met een strikte controle van de veiligheid.

Bij patiënten met een matig ernstige vorm van leverfunctiestoornis (totale bilirubine >1,5 tot ≤ 3,0 x ULN) bedroeg de maximale verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) 15mg/m². Als de behandeling wordt overwogen bij patiënten met een matig ernstige vorm van leverfunctiestoornis, mag de dosis cabazitaxel niet meer dan 15 mg/m² bedragen. Er zijn echter beperkte gegevens beschikbaar over de doeltreffendheid van deze dosis.

Cabazitaxel mag niet worden toegediend aan patiënten met een ernstige vorm van leverfunctiestoornis (totale bilirubine ≥3 x ULN) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Cabazitaxel wordt in geringe mate uitgescheiden door de nieren. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierfunctiestoornissen die geen hemodialyse nodig hebben. Patiënten met terminaal

nierlijden (creatinineklaring $CL_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dienen, door hun toestand en de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens, met voorzichtigheid behandeld te worden en zorgvuldig opgevolgd tijdens de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen

Er wordt geen specifieke dosisaanpassing aanbevolen voor het gebruik van cabazitaxel bij ouderen (zie ook de rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die sterke inductoren of sterke remmers van CYP3A zijn, dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A-remmer echter nodig is, moet voor cabazitaxel een dosisvermindering van 25% overwogen worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Jevtana bij pediatrische patiënten.

De veiligheid en de werkzaamheid van JEVTANA bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor instructies over de bereiding en toediening van het product, zie rubriek 6.6.

Gebruik geen PVC infusiecontainers of polyurethaan infusiesets.

JEVTANA mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor cabazitaxel, andere taxanen of polysorbaat 80 of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.
- Aantal neutrofielen minder dan 1500 cellen/mm^3 .
- Ernstige vorm van leverfunctiestoornis (totale bilirubine $\geq 3 \times \text{ULN}$).
- Gelijktijdige toediening van het gele koorts vaccin (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Alle patiënten dienen premedicatie te krijgen voordat de infusie met cabazitaxel wordt gestart (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen strikt geobserveerd te worden om eventuele overgevoeligheidsreacties op te sporen, in het bijzonder tijdens de eerste twee infusies. Overgevoeligheidsreacties kunnen binnen enkele minuten na het starten van de infusie met cabazitaxel optreden; daarom dienen de faciliteiten en de benodigdheden voor de behandeling van hypotensie en bronchospasmen beschikbaar te zijn. Ernstige reacties kunnen optreden en kunnen bestaan uit veralgemeende rash/erytheem, hypotensie en bronchospasmen. Ernstige overgevoeligheidsreacties vereisen onmiddellijke stopzetting van de behandeling met cabazitaxel en het instellen van een geschikte behandeling. Bij patiënten met overgevoeligheidsreacties dient de behandeling met JEVTANA gestaakt te worden (zie rubriek 4.3).

Beenmergsuppressie

Beenmergsuppressie kan voorkomen, wat zich manifesteert als neutropenie, trombocytopenie of pancytopenie (zie “Risico op neutropenie” en “Patiënten met anemie” in rubriek 4 hieronder).

Risico op neutropenie

Patiënten die behandeld worden met cabazitaxel, mogen profylactisch G-CSF krijgen, volgens de richtlijnen van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) en/of de huidige institutionele richtlijnen om het risico te verminderen of de complicaties van neutropenie te behandelen (febriele neutropenie, langdurige neutropenie of neutropene infectie). Primaire profylaxis met G-CSF moet

overwogen worden bij patiënten met klinische kenmerken van hoog risico (leeftijd >65 jaar, slechte functionele index, vroegere episoden van febrile neutropenie, intensieve voorafgaande radiotherapie, slechte voedingstoestand, of andere ernstige comorbiditeiten) die hen vatbaar maken voor toegenomen complicaties als gevolg van langdurige neutropenie. Er is aangetoond dat het gebruik van G-CSF de incidentie en de ernst van neutropenie beperkt.

Neutropenie is de meest frequente bijwerking van cabazitaxel (zie rubriek 4.8). Het is noodzakelijk om het volledige bloedbeeld wekelijks te controleren tijdens cyclus 1 en daarna vóór elke behandelingscyclus om, indien nodig, de dosis te kunnen aanpassen.

Verlaag de dosis in geval van febrile neutropenie of langdurige neutropenie ondanks een geschikte behandeling (zie rubriek 4.2).

Herstart de behandeling alleen als het aantal neutrofielen hersteld is tot ≥ 1500 cellen/mm³ (zie rubriek 4.3).

Gastrointestinale aandoeningen

Symptomen zoals abdominale pijn en gevoeligheid, koorts, aanhoudende constipatie, diarree, met of zonder neutropenie, kunnen vroegtijdige tekens zijn van ernstige gastrointestinale toxiciteit en moeten onmiddellijk worden geëvalueerd en behandeld. De behandeling met cabazitaxel moet zo nodig worden uitgesteld of gestopt.

Risico op misselijkheid, braken, diarree en dehydratie

Als de patiënten diarree krijgen na toediening van cabazitaxel, mogen ze behandeld worden met geneesmiddelen die gebruikt worden tegen diarree. Er dienen geschikte maatregelen genomen te worden om de patiënten te rehydrateren. Diarree kan vaker optreden bij patiënten die vroeger bestraling hebben gekregen in de abdomino-pelviene regio. Dehydratie treedt vaker op bij patiënten van 65 jaar of ouder. Er dienen geschikte maatregelen genomen te worden om de patiënten te rehydrateren en om de serumspiegels van de elektrolyten, in het bijzonder kalium, op te volgen en te corrigeren. In geval van diarree \geq graad 3 kan het nodig zijn om de behandeling uit te stellen of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2). Als patiënten misselijk zijn of braken, mogen ze behandeld worden met de algemeen gebruikte anti-emetica.

Risico op ernstige gastrointestinale reacties

Gastrointestinale (GI) bloedingen en perforatie, ileus, colitis, inbegrepen met fatale afloop, werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met cabazitaxel (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is aangewezen bij de behandeling van patiënten met een hoog risico op gastrointestinale complicaties: patiënten met neutropenie, ouderen, patiënten die gelijktijdig NSAID's, antibloedplaatjetherapie of anticoagulantia gebruiken en patiënten met een voorgeschiedenis van bekkenradiotherapie of gastrointestinale ziekte zoals ulceraties en GI-bloedingen.

Perifere neuropathie

Gevallen van perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie (bijv. paresthesie, dysesthesie) en perifere motorische neuropathie zijn gerapporteerd bij patiënten die cabazitaxel kregen. Patiënten die behandeld worden met cabazitaxel dienen hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zij symptomen van neuropathie vertonen, zoals pijn, brandend gevoel, tintelingen, verlamd gevoel of een gevoel van zwakte ervaren. Artsen dienen vóór elke behandeling de aanwezigheid of verergering van neuropathie te beoordelen. De behandeling dient uitgesteld te worden totdat verbetering van de symptomen optreedt. De dosis cabazitaxel dient verlaagd te worden van 25 mg/m² naar 20 mg/m² voor persistente perifere neuropathie \geq graad 2 (zie rubriek 4.2).

Patiënten met anemie

Anemie werd waargenomen bij patiënten die cabazitaxel kregen (zie rubriek 4.8). Hemoglobine en hematocriet moeten gecontroleerd worden vóór behandeling met cabazitaxel en indien patiënten klachten of symptomen vertonen van anemie of bloedverlies. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met een hemoglobinegehalte <10 g/dl en er dienen geschikte maatregelen genomen te worden zoals klinisch aangewezen.

Risico op nierinsufficiëntie

Nierstoornissen werden gerapporteerd in associatie met sepsis, ernstige dehydratatie als gevolg van diarree, braken en obstructieve uropathie. Nierinsufficiëntie, waaronder gevallen met fatale afloop, zijn waargenomen. Als dit gebeurt, dienen geschikte maatregelen genomen te worden om de oorzaak te identificeren en de patiënten intensief te behandelen.

Gedurende de gehele behandeling met cabazitaxel dient de vochthuishouding in de gaten te worden gehouden. Patiënten dienen het advies te krijgen om elke significante verandering in het dagelijks urinevolume onmiddellijk te melden. Het serum creatinine dient in het begin gemeten te worden, bij elke bloedtelling en telkens als de persoon een verandering in zijn urinedebiet rapporteert. De behandeling met cabazitaxel dient gestaakt te worden in geval van elke achteruitgang van de nierfunctie naar nierinsufficiëntie \geq graad 3 volgens CTCAE versie 4.0.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Interstitiële pneumonie/ pneumonitis en interstitiële longziekte zijn gemeld, mogelijk met fatale afloop (zie rubriek 4.8).

Indien zich nieuwe longsymptomen voordoen of indien bestaande longsymptomen verergeren, dienen patiënten nauwkeurig te worden opgevolgd, direct onderzocht te worden en op de aangewezen manier te worden behandeld. Het is aanbevolen om de behandeling met cabazitaxel te onderbreken totdat een diagnose beschikbaar is. Vroegtijdig gebruik van ondersteunende verzorgingsmaatregelen kan helpen om de aandoening te verbeteren. Het voordeel van het afmaken van de behandeling met cabazitaxel dient nauwkeurig te worden geëvalueerd.

Risico op hartaritmieën

Hartaritmieën zijn gemeld; tachycardie en atriumfibrilleren zijn vaak gemeld (zie rubriek 4.8).

Ouderen

Ouderen (≥ 65 jaar) kunnen sneller bepaalde bijwerkingen vertonen waaronder neutropenie en febrile neutropenie (zie rubriek 4.8).

Patiënten met leverfunctiestoornissen

De behandeling met JEV TANA is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige vorm van leverfunctiestoornis (totale bilirubine $> 3 \times$ ULN) (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

De dosis moet worden verlaagd bij patiënten met een lichte vorm (totale bilirubine >1 tot $\leq 1,5 \times$ ULN of ASAT $>1,5 \times$ ULN) van leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Interacties

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers dient vermeden te worden, aangezien deze de plasmaconcentraties van cabazitaxel kunnen verhogen (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Indien gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-remmer niet vermeden kan worden, moet nauwlettende controle op toxiciteit en een dosisvermindering van cabazitaxel worden overwogen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren dient vermeden te worden, aangezien deze de plasmaconcentraties van cabazitaxel kunnen verlagen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Hulpstoffen

Het oplosmiddel bevat 573,3 mg ethanol 96% (15% v/v) overeenkomend met 14 ml bier of 6 ml wijn. Schadelijk voor personen die lijden aan alcoholisme.

Hiermee dient rekening te worden gehouden bij hoogrisicogroepen zoals patiënten met een leverziekte of epilepsie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro studies hebben aangetoond dat cabazitaxel voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A (80% tot 90%) (zie rubriek 5.2).

CYP3A-remmers

Herhaalde toediening van ketoconazol (400 mg eenmaal daags), een sterke CYP3A-remmer, veroorzaakte een afname van de cabazitaxelklaring met 20%, wat overeenkwam met een toename in

de AUC van 25%. Daarom dient gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, clarithromycine, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine, voriconazol) vermeden te worden aangezien er een verhoging van de plasmaconcentraties van cabazitaxel kan optreden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van aprepitant, een matige CYP3A-remmer, had geen effect op de cabazitaxelklaring.

CYP3A-inductoren

Herhaalde toediening van rifampine (600 mg eenmaal daags), een sterke CYP3A-inductor, veroorzaakte een toename van de cabazitaxelklaring met 21%, wat overeenkwam met een afname in de AUC van 17%. Daarom dient gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, rifampine, rifabutine, rifapentine, fenobarbital) vermeden te worden aangezien er een afname van de plasmaconcentraties van cabazitaxel kan optreden (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bovendien dienen patiënten geen Sint-janskruid te gebruiken.

OATP1B1

In-vitro-studies hebben aangetoond dat cabazitaxel tevens de transportproteïnen van de Organic Anion Transport Polypeptides OATP1B1 inhibeert. Het risico op interacties met OATP1B1-substraten (vb. statines, valsartan, repaglinide) bestaat, met name tijdens de duur van de infusie (1 uur) en tot maximaal 20 minuten na het einde van de infusie. Een interval van 12 uur is aanbevolen vóór de infusie en van minstens 3 uur na het einde van de infusie voordat OATP1B1-substraten worden toegediend.

Vaccinaties

Toediening van levende of levend verzwakte vaccins aan patiënten die immunodepressief zijn door chemotherapeutica kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend verzwakt vaccin dient vermeden te worden bij patiënten die cabazitaxel krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen toegediend worden; de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan geen gegevens over het gebruik van cabazitaxel bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken in dosissen die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3) en er is aangetoond dat cabazitaxel de placenta passeert (zie rubriek 5.3). Zoals bij andere cytotoxische geneesmiddelen, kan cabazitaxel schade aan de foetus toebrengen wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen.

Cabazitaxel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische gegevens bij dieren blijkt dat cabazitaxel en zijn metabolieten in de melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Cabazitaxel dient niet tijdens de borstvoeding te worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben aangetoond dat cabazitaxel invloed heeft op het reproductiesysteem bij mannetjesratten en reuen, maar er werd geen functionele invloed op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Echter, rekening houdend met de farmacologische activiteit van taxanen, hun genotoxisch vermogen en het effect van verschillende stoffen van deze klasse op de vruchtbaarheid in dierstudies, kan een effect op de vruchtbaarheid bij de man echter niet uitgesloten worden.

Vanwege de potentiële effecten op de mannelijke gameten en de potentiële blootstelling via het sperma, dienen mannen die behandeld worden met cabazitaxel, doeltreffende anticonceptie te gebruiken gedurende de gehele behandeling en worden zij geadviseerd om dit voort te zetten tot en met 6 maanden na de laatste dosis cabazitaxel. Vanwege de potentiële blootstelling via het sperma,

dienen mannen die behandeld worden met cabazitaxel tijdens de gehele behandeling te voorkomen dat hun ejaculaat in contact komt met een andere persoon. Mannen die behandeld worden met cabazitaxel, worden geadviseerd om advies in te winnen over het conserveren van sperma vóór de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cabazitaxel kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden aangezien het vermoeidheid en duizeligheid kan veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen voertuig te besturen of machines te bedienen als ze last hebben van deze bijwerkingen tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van JEVTANA in combinatie met prednison of prednisolon is geëvalueerd bij 371 patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die behandeld werden met 25 mg/m² cabazitaxel eenmaal om de drie weken in een gerandomiseerde open label gecontroleerde fase III studie. De patiënten kregen een mediane duur van 6 cycli met cabazitaxel.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen (≥10%) in alle graden waren anemie (97,3%), leukopenie (95,7%), neutropenie (93,5%), trombocytopenie (47,4%) en diarree (46,6%). De meest frequent voorkomende bijwerkingen (≥5%) ≥ graad 3 in de cabazitaxel groep waren neutropenie (81,7%), leukopenie (68,2%), anemie (10,5%), febrile neutropenie (7,5%), diarree (6,2%).

Stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen trad op bij 68 patiënten (18,3%) die cabazitaxel kregen. De meest frequente bijwerking die leidde tot stopzetting van cabazitaxel was neutropenie.

Tabel van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn vermeld in tabel 2 volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentiecategorieën. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De intensiteit van de bijwerkingen is geklasseerd volgens de CTCAE versie 4.0 (graad ≥3 = G≥3). De frequenties zijn gebaseerd op alle graden en worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Gerapporteerde bijwerkingen en hematologische afwijkingen met cabazitaxel in combinatie met prednison of prednisolon in de TROPIC studie (n=371)

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden n (%)		Graad≥3 n (%)
		Zeer vaak	Vaak	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Septische shock		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Cellulitis		6 (1,6)	2 (0,5)
	Urineweginfectie		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influenza		11 (3)	0
	Cystitis		10 (2,7)	1 (0,3)
	Bovenste luchtweginfectie		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidiasis		4 (1,1)	0
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemie ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopenie ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombocytopenie ^a	176 (47,4)		15 (4)

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden n (%)		Graad ≥3 n (%)
		Zeer vaak	Vaak	
	Febriële neutropenie		28 (7,5)	28 (7,5)
Immuunsysteem- aandoeningen	Hypersensitiviteit		5 (1,3)	0
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Dehydratie		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglykemie		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokaliëmie		4 (1,1)	2 (0,5)
Psychische stoornissen	Angst		11 (3)	0
	Verwardheid		5 (1,3)	0
Zenuwstelsel- aandoeningen	Dysgeusie	41 (11,1)		0
	Perifere neuropathie		30 (8,1)	2 (0,5)
	Perifere sensorische neuropathie		20 (5,4)	1 (0,3)
	Duizeligheid		30 (8,1)	0
	Hoofdpijn		28 (7,5)	0
	Paresthesie		17 (4,6)	0
	Lethargie		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hypoesthesie		5 (1,3)	0
Oogaandoeningen	Sciatica		4 (1,1)	1 (0,3)
	Conjunctivitis		5 (1,3)	0
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Toegenomen traanafscheiding		5 (1,3)	0
	Tinnitus		5 (1,3)	0
Hartaandoeningen*	Vertigo		5 (1,3)	0
	Atriumfibrilleren		4 (1,1)	2 (0,5)
Bloedvataandoeningen	Tachycardie		6 (1,6)	0
	Hypotensie		20 (5,4)	2 (0,5)
	Diepe veneuze trombose		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hypertensie		6 (1,6)	1 (0,3)
	Orthostatische hypotensie		5 (1,3)	1 (0,3)
	Opvliegers		5 (1,3)	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Blozen		4 (1,1)	0
	Dyspneu	44 (11,9)		5 (1,3)
	Hoesten	40 (10,8)		0
	Orofaryngeale pijn		13 (3,5)	0
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Pneumonie		9 (2,4)	6 (1,6)
	Diarree	173 (46,6)		23 (6,2)
	Misselijkheid	127 (34,2)		7 (1,9)
	Braken	84 (22,6)		7 (1,9)
	Constipatie	76 (20,5)		4 (1,1)
	Buikpijn	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dyspepsie		25 (6,7)	0
	Buikpijn (bovenin)		20 (5,4)	0
	Hemorroiden		14 (3,8)	0
	Gastro-oesofageale refluxziekte		12 (3,2)	0
	Rectale hemorragie		8 (2,2)	2 (0,5)
	Droge mond		8 (2,2)	1 (0,3)
Opgezetten buik		5 (1,3)	1 (0,3)	

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden n (%)		Graad \geq 3 n (%)
		Zeer vaak	Vaak	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Alopecia	37 (10)		0
	Droge huid		9 (2,4)	0
	Erytheem		5 (1,3)	0
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Rugpijn	60 (16,2)		14 (3,8)
	Artralgie	39 (10,5)		4 (1,1)
	Pijn in de extremiteten		30 (8,1)	6 (1,6)
	Spierspasmen		27 (7,3)	0
	Myalgie		14 (3,8)	1 (0,3)
	Musculoskeletale borstpijn		11 (3)	1 (0,3)
	Pijn in de flanken		7 (1,9)	3 (0,8)
	Nier- en urineweg- aandoeningen	Acute nierinsufficiëntie		8 (2,2)
Nierinsufficiëntie			7 (1,9)	6 (1,6)
Dysurie			25 (6,7)	0
Nierkoliek			5 (1,3)	1 (0,3)
Hematurie		62 (16,7)		7 (1,9)
Pollakisurie			13 (3,5)	1 (0,3)
Hydronefrose			9 (2,4)	3 (0,8)
Urine retentie			9 (2,4)	3 (0,8)
Urine incontinentie			9 (2,4)	0
Ureterobstructie		7 (1,9)	5 (1,3)	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Bekkenpijn		7 (1,9)	1 (0,3)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Vermoeidheid	136 (36,7)		18 (4,9)
	Asthenie	76 (20,5)		17 (4,6)
	Pyrexie	45 (12,1)		4 (1,1)
	Perifeer oedeem		34 (9,2)	2 (0,5)
	Ontsteking van de slijmvliezen		22 (5,9)	1 (0,3)
	Pijn		20 (5,4)	4 (1,1)
	Pijn op de borst		9 (2,4)	2 (0,5)
	Oedeem		7 (1,9)	1 (0,3)
	Rillingen		6 (1,6)	0
	Malaise		5 (1,3)	0
Onderzoeken	Gewichtsafname		32 (8,6)	0
	Verhoogde aspartaat aminotransferase		4 (1,1)	0
	Verhoogde transaminasen		4 (1,1)	0

^a gebaseerd op laboratoriumwaarden

* zie gedetailleerde rubriek hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie en geassocieerde klinische voorvallen

De incidentie van neutropenie \geq graad 3 gebaseerd op laboratoriumwaarden bedroeg 81,7%. De incidentie van klinische neutropenie en febrile neutropenie \geq graad 3 was respectievelijk 21,3% en 7,5%. Neutropenie was de meest frequente bijwerking die leidde tot stopzetting van het geneesmiddel (2,4%).

Neutropene complicaties omvatten neutropene infecties (0,5%), neutropenische sepsis (0,8%), en septische shock (1,1%), die in sommige gevallen leidden tot een fatale afloop. Er is aangetoond dat het gebruik van G-CSF de incidentie en de ernst van neutropenie beperkt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Hartaandoeningen en –aritmieën

De voorvallen van alle graden hartaandoeningen kwam vaker voor in de cabazitaxel groep waarbij 6 patiënten (1,6%) \geq graad 3 hartaritmieën hadden. De incidentie van tachycardie was 1,6% in de cabazitaxel groep, waarbij geen enkele \geq graad 3 was. De incidentie van atriumfibrilleren was 1,1% in de cabazitaxel groep. Hartfalen kwam vaker voor in de cabazitaxel groep; bij 2 patiënten (0,5%) is dit gemeld. Eén patiënt in de cabazitaxel groep overleed aan hartfalen. Fatale ventrikelfibrilleren werd gerapporteerd bij 1 patiënt (0,3%) en hartstilstand bij 2 patiënten (0,5%). Geen van de gevallen werd door de onderzoeker gerelateerd bevonden.

Hematurie

In de EFC11785 studie was hematurie alle graden waargenomen met een incidentie 20,8% bij 25 mg/m² (zie rubriek 5.1). In bijna tweederde van de gevallen werden confounding variabelen geïdentificeerd, zoals ziekteprogressie, instrumentatie, infectie of anticoagulatie/NSAID/aspirine-therapie.

Andere afwijkingen in laboratoriumwaarden

De incidentie van anemie \geq graad 3, gestegen AST, ALT en bilirubine gebaseerd op afwijkingen in laboratoriumwaarden bedroeg respectievelijk 10,5%, 0,7%, 0,9% en 0,6%.

Gastrointestinale aandoeningen

Colitis, enterocolitis, gastritis en neutropene enterocolitis werden waargenomen. Gastrointestinale bloedingen en perforatie, ileus en intestinale obstructie werden eveneens gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Gevalen van interstitiële pneumonie/pneumonitis en interstitiële longziekte, soms met fatale afloop, zijn gemeld met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms is cystitis gemeld als gevolg van bestralingsrecallfenomeen, inclusief hemorragische cystitis.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2

Andere patiëntengroepen

Ouderen

Van de 371 patiënten die behandeld werden met cabazitaxel in de prostaatkankerstudie waren 240 patiënten 65 jaar of ouder, waaronder 70 patiënten ouder dan 75 jaar.

De volgende bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie \geq 5% bij patiënten van 65 jaar of ouder in vergelijking tot jongere patiënten waren vermoeidheid (40,4% versus 29,8%), klinische neutropenie (24,2% versus 17,6%), asthenie (23,8% versus 14,5%), pyrexie (14,6% versus 7,6%), duizeligheid (10,0% versus 4,6%), urineweginfectie (9,6% versus 3,1%) en dehydratie (6,7% versus 1,5%). De incidentie van de volgende bijwerkingen \geq graad 3 was hoger bij patiënten \geq 65 jaar dan bij jongere patiënten: neutropenie gebaseerd op laboratoriumafwijkingen (86,3% versus 73,3%), klinische neutropenie (23,8% versus 16,8%) en febrile neutropenie (8,3% versus 6,1%) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Van de 595 patiënten die behandeld werden met cabazitaxel 25 mg/m² in de prostaatkankerstudie EFC11785 waren 420 patiënten 65 jaar of ouder. Bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie van ten minste 5% hoger bij patiënten van 65 jaar of ouder in vergelijking tot jongere patiënten waren diarree (42,9% versus 32,6%), vermoeidheid (30,2% versus 19,4%), asthenie (22,4% versus 13,1%),

constipatie (20,2% versus 12,6%), klinische neutropenie (12,9% versus 6,3%), febrile neutropenie (11,2% versus 4,6%) en dyspneu (9,5% versus 3,4%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er bestaat geen bekend antidotum tegen cabazitaxel. De verwachte complicaties van overdosering zouden bestaan uit de exacerbatie van bijwerkingen zoals beenmergsuppressie en gastrointestinale stoornissen.

In geval van overdosering moet de patiënt in een gespecialiseerde dienst verzorgd worden en strikt opgevolgd worden. Patiënten moeten zo snel mogelijk na de ontdekking van overdosering therapeutisch G-CSF krijgen. Andere geschikte ondersteunende maatregelen moeten genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, taxanen. ATC-code: L01CD04.

Werkingsmechanisme

Cabazitaxel is een antineoplastische stof die het microtubuli-netwerk in de cellen verstoort. Cabazitaxel bindt zich aan tubuline en bevordert de aanmaak van microtubuli uit tubuline en remt tegelijkertijd hun afbraak. Dit leidt tot een stabilisatie van de microtubuli, wat leidt tot de remming van de cellulaire functies tijdens de mitose en de interfase.

Farmacodynamische effecten

Cabazitaxel toonde een breed spectrum van antitumorale activiteit tegen gevorderde humane tumoren die getransplanteerd werden in muizen. Cabazitaxel is actief in docetaxel-gevoelige tumoren. Bovendien toonde cabazitaxel activiteit in tumormodellen die ongevoelig waren voor chemotherapie met inbegrip van docetaxel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en de veiligheid van JEVTANA in combinatie met prednison of prednisolon zijn geëvalueerd in een gerandomiseerde, open label, internationale, multicenter fase III studie (EFC6193 studie), bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die voorheen behandeld werden met een docetaxel-behandelingschema.

De totale overleving (OS: overall survival) was het primaire eindpunt van de studie.

Secundaire eindpunten waren de progressievrije overleving [PFS: Progression Free Survival (gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot progressie van de tumor, progressie van het Prostaat Specifiek Antigen (PSA), progressie van pijn, of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat het eerst optrad], de Tumor Respons Snelheid gebaseerd op de RECIST criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), progressie van PSA (gedefinieerd als een stijging van $\geq 25\%$ of $> 50\%$ bij PSA non-responders of responders, respectievelijk), PSA respons (dalingen van serum PSA spiegels van minstens 50%), progressie van de pijn [geëvalueerd met behulp van de PPI (Present Pain Intensity) schaal van de McGill-Melzack vragenlijst en een analgetische score (AS)] en de pijnrespons (gedefinieerd als een reductie van meer dan 2 punten ten opzichte van de mediane PPI score op uitgangsniveau zonder gelijktijdige toename van AS, of een reductie van $\geq 50\%$ van het gebruik van

analgetica ten opzichte van de gemiddelde AS op uitgangsniveau zonder gelijktijdige toename van de pijn).

In totaal werden 755 patiënten gerandomiseerd die of 25 mg/m² JEV TANA intraveneus kregen toegediend om de 3 weken gedurende maximaal 10 cycli in combinatie met 10 mg prednison of prednisolon oraal per dag (n=378), of die 12 mg/m² mitoxantron intraveneus kregen toegediend om de 3 weken gedurende maximaal 10 cycli in combinatie met 10 mg prednison of prednisolon oraal per dag (n=377).

Deze studie sloot patiënten in die ouder dan 18 jaar waren met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker, hetzij meetbaar volgens de RECIST criteria of niet meetbaar met stijgende PSA spiegels of het optreden van nieuwe letsels, en de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) functionele index van 0 tot 2. De patiënten moesten de volgende waarden hebben: aantal neutrofielen >1500 cellen/mm³, bloedplaatjes >100.000/mm³, hemoglobine >10 g/dl, creatinine <1,5 x ULN, totale bilirubine <1 x ULN, AST en ALT <1,5 x ULN.

Patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen, of myocardinfarct tijdens de laatste 6 maanden, of patiënten met ongecontroleerde hartaritmieën, angina pectoris, en/of hypertensie werden niet ingesloten in de studie.

De demografische kenmerken, met inbegrip van leeftijd, ras en ECOG functionele index (0 tot 2), waren evenwichtig verdeeld tussen de behandelingsarmen. In de JEV TANA groep was de gemiddelde leeftijd 68 jaar (range 46-92 jaar) en de verdeling tussen de rassen was 83,9% Kaukasisch, 6,9% Aziatisch/oosters, 5,3% negroïde en 4% overige.

Het mediane aantal cycli bedroeg 6 in de JEV TANA groep en 4 in de mitoxantron groep. Het aantal patiënten die de studiebehandeling voltooiden (10 cycli), bedroeg respectievelijk 29,4% en 13,5% in de JEV TANA groep en in de vergelijkende groep.

De totale overleving was significant langer met JEV TANA vergeleken met mitoxantron (15,1 maanden versus 12,7 maanden, respectievelijk), met een risicoreductie van 30% op overlijden in vergelijking met mitoxantron (zie tabel 3 en figuur 1).

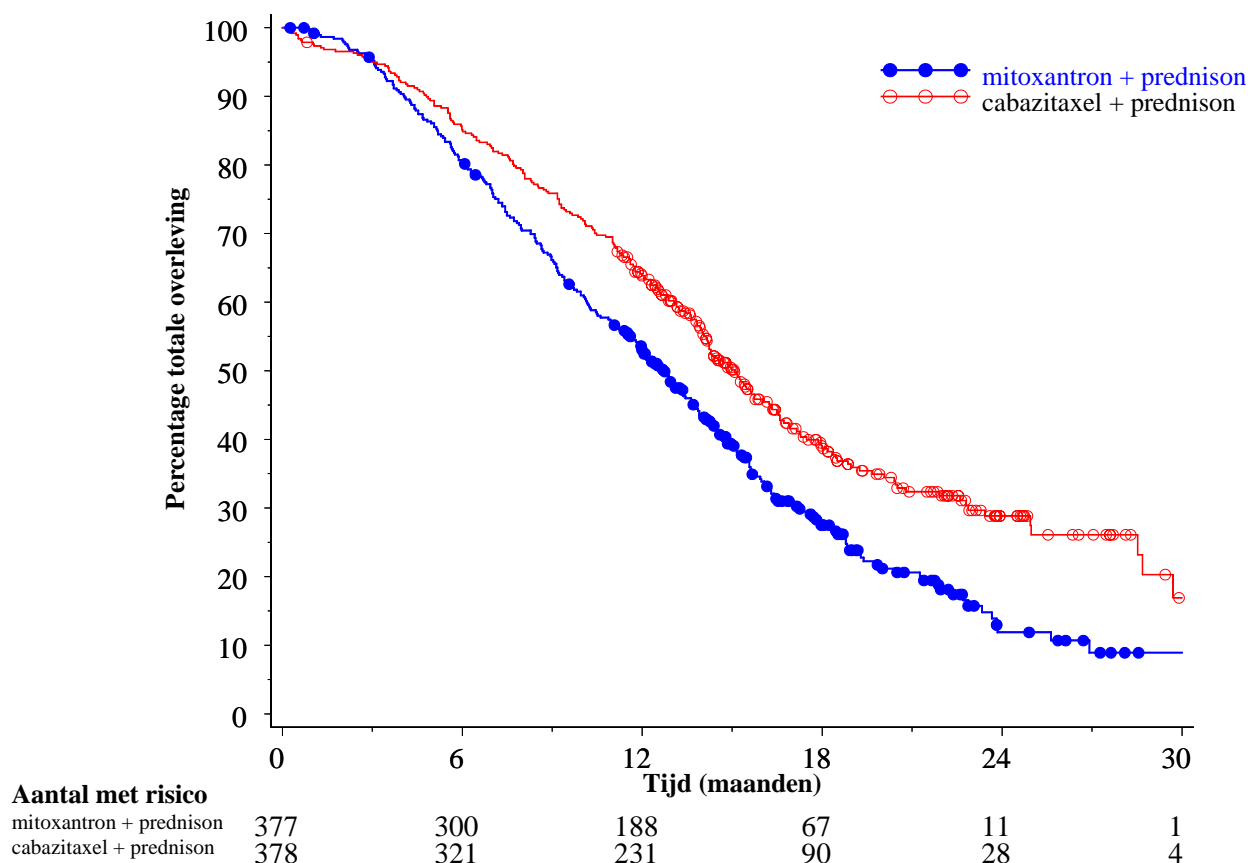
Een subgroep van 59 patiënten ontving vóór de behandeling een cumulatieve dosis van <225 mg/m² docetaxel (29 patiënten in de JEV TANA arm, 30 patiënten in de mitoxantron arm). Er was geen significant verschil in de totale overleving in deze groep patiënten (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabel 3 - Werkzaamheid van JEV TANA in de EFC6193 studie bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

	JEV TANA + prednison n=378	mitoxantron + prednison n=377
Totale overleving		
Aantal patiënten die overleden (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Mediane overleving (maanden) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Hazard Ratio (HR) ¹ (95% CI)		0,70 (0,59-0,83)
p-waarde		<0,0001

¹HR geschat op basis van een Cox model; een hazard ratio van minder dan 1 is in het voordeel van JEV TANA

Figuur 1: Kaplan Meier curven van de totale overleving (EFC6193)



Er was een verbetering in PFS in JEVTANA-arm in vergelijking met de mitoxantron-arm, 2,8 (2,4-3,0) maanden versus 1,4 (1,4-1,7) maanden, respectievelijk, HR (95% CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Er was een significant hogere tumorrespons van 14,4% (95% CI: 9,6-19,3) bij de patiënten in de JEVTANA-arm in vergelijking met 4,4% (95% CI: 1,6-7,2) bij de patiënten in de mitoxantron-arm, $p = 0,0005$.

De PSA secundaire eindpunten waren positief in de JEVTANA-arm. Er was een mediane PSA progressie van 6,4 maanden (95% CI: 5,1-7,3) bij de patiënten in de JEVTANA-arm, in vergelijking met 3,1 maanden (95% CI: 2,2-4,4) in de mitoxantron-arm, HR 0,75 maanden (95% CI 0,63-0,90), $p = 0,0010$. De PSA respons was 39,2% bij de patiënten in de JEVTANA-arm (95% CI: 33,9-44,5) versus 17,8% bij de patiënten in de mitoxantron-arm (95% CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Er was geen statistisch verschil tussen beide behandelingsarmen in pijnprogressie en pijnrespons.

In een non-inferioriteit, multicenter, multinationale, gerandomiseerde open label fase III studie (EFC11785 studie) werden 1200 patiënten gerandomiseerd die voorheen behandeld werden met een docetaxel-behandelingschema. Deze patiënten kregen cabazitaxel 25 mg/m² (n=602) of 20 mg/m² (n=598). De totale overleving (OS: overall survival) was het primaire eindpunt van de studie. Het primaire eindpunt van de studie werd behaald in termen van non-inferioriteit van cabazitaxel 20 mg/m² in vergelijking met 25 mg/m² (zie tabel 4). Een statistisch significant hoger percentage ($p < 0,001$) patiënten toonde een PSA respons in de 25 mg/m² groep (42,9%) in vergelijking tot de 20 mg/m² groep (29,5%). Bij patiënten met de 20 mg/m² dosering werd een statistisch significant hoger risico op PSA progressie waargenomen (HR 1,195 ; 95%CI: 1,025 tot 1,393), in vergelijking met de 25 mg/m² dosering. Er was geen statistisch verschil in de andere secundaire eindpunten (PFS, tumor- en pijnrespons, tumor- en pijnprogressie en vier subcategorieën van FACT-P).

Tabel 4 Totale overleving in EFC11785 studie in cabazitaxel 25 mg/m² arm versus cabazitaxel 20 mg/m² arm (intent to treat analyse) - primair eindpunt

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Totale overleving		
Aantal patiënten die overleden (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediane overleving (maanden) (95% CI)	13,4 (12,19-14,88)	14,5 (13,47-15,28)
Hazard Ratio ^a		
versus CBZ25+PRED	1,024	-
1-zijdig 98.89% UCI	1,184	-
1-zijdig 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednison/Prednisolon
CI=betrouwbaarheidsinterval, LCI=ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval, UCI= bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval

a Hazard ratio geschat op basis van een Cox Proportional Hazards regression model. Een hazard ratio < 1 duidt op een lager risico van cabazitaxel 20 mg/m² ten opzichte van 25 mg/m².

Het waargenomen veiligheidsprofiel van cabazitaxel 25 mg/m² in studie EFC11785 is kwalitatief en kwantitatief gelijk aan het profiel waargenomen in de EFC6193 studie. De EFC11785 studie toonde een beter veiligheidsprofiel voor de cabazitaxel 20 mg/m² dosis.

Tabel 5 - Samenvatting van veiligheidsgegevens voor cabazitaxel 25 mg/m² arm versus cabazitaxel 20 mg/m² arm in de EFC11785 studie

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Mediane aantal cycli/ mediane duur van behandeling	6/ 18 weken	7/ 21 weken
Aantal patiënten met dosisverlaging n (%)	Van 20 tot 15 mg/m ² : 58 (10,0%) Van 15 tot 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	Van 25 tot 20 mg/m ² : 128 (21,5%) Van 20 tot 15 mg/m ² : 19 (3,2%) Van 15 tot 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Alle graden bijwerkingen^a (%)		
Diarree	30,7	39,8
Misselijkheid	24,5	32,1
Vermoeidheid	24,7	27,1
Hematurie	14,1	20,8
Asthenie	15,3	19,7
Verminderde eetlust	13,1	18,5
Braken	14,5	18,2
Constipatie	17,6	18,0
Rugpijn	11,0	13,9
Klinische neutropenie	3,1	10,9
Urineweginfectie	6,9	10,8
Perifere sensorische	6,6	10,6

neuropathie

Dysgeusie	7,1	10,6
-----------	-----	------

Graad \geq 3 bijwerkingen^b (%)

Klinische neutropenie	2,4	9,6
-----------------------	-----	-----

Febriele neutropenie	2,1	9,2
----------------------	-----	-----

Hematologische afwijkingen^c (%)

Graad \geq 3 neutropenie	41,8	73,3
----------------------------	------	------

Graad \geq 3 anemie	9,9	13,7
-----------------------	-----	------

Graad \geq 3 trombocytopenie	2,6	4,2
--------------------------------	-----	-----

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednison/Prednisolon

a Alle graden bijwerkingen met een incidentie hoger dan 10%

b Graad \geq 3 bijwerkingen met een incidentie hoger dan 5%

c Gebaseerd op laboratoriumwaarden

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met JEVTANA in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de indicatie prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Jevtana werd geëvalueerd in een open-label, multicenter fase 1/2-studie, uitgevoerd bij in totaal 39 pediatrische patiënten (tussen de 4 en 18 jaar voor het fase 1-gedeelte van de studie en tussen de 3 en 16 jaar voor het fase 2-gedeelte van de studie). Het fase 2-gedeelte heeft geen werkzaamheid aangetoond van behandeling met cabazitaxel 30 mg/m² als enkelvoudig middel in de pediatrische populatie met terugkerend of refractair diffuus intrinsiek ponsglioom (DIPG) en hooggradige gliomen (HGG).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Een populatie farmacokinetische analyse werd uitgevoerd bij 170 patiënten waaronder patiënten met gevorderde solide tumoren (n=69), gemetastaseerde borstkanker (n=34) en gemetastaseerde prostaatkanker (n=67). Deze patiënten kregen cabazitaxel in dosissen van 10 tot 30 mg/m² eenmaal per week of eenmaal om de 3 weken.

Absorptie

Na intraveneuze toediening gedurende 1 uur in een dosis van 25 mg/m² cabazitaxel bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker (n=67), was de C_{max} 226 ng/ml (Coefficient of Variation (CV): 107%) en deze werd bereikt aan het einde van de 1-uur-durende infusie (T_{max}). De gemiddelde AUC was 991 ng.u/ml (CV: 34%).

Er werd geen grote afwijking van de dosisproportionaliteit waargenomen in een dosis van 10 tot 30 mg/m² bij patiënten met gevorderde solide tumoren (n=126).

Distributie

Het distributievolume (V_{ss}) bedroeg 4870 l (2640 l/m² voor een patiënt met een mediane lichaamsoppervlakte (BSA: body surface area) van 1,84 m²) in steady state.

In vitro bedroeg de binding van cabazitaxel aan humane serumeiwitten 89-92% en was niet verzadigbaar tot 50.000 ng/ml, wat de maximale concentratie dekt die werd waargenomen in klinische studies. Cabazitaxel is voornamelijk gebonden aan humaan serumalbumine (82,0%) en lipoproteïnen (87,9% voor HDL, 69,8% voor LDL en 55,8% voor VLDL). De *in vitro* verhoudingen bloed/plasma in humaan bloed varieerden van 0,90 tot 0,99 wat erop wijst dat cabazitaxel gelijk verdeeld was tussen bloed en plasma.

Biotransformatie

Cabazitaxel wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever (>95%), voornamelijk door het iso-enzym CYP3A (80% tot 90%). Cabazitaxel is de belangrijkste circulerende stof in humaan plasma. Zeven metabolieten werden gedetecteerd in plasma (waaronder 3 actieve metabolieten afkomstig van O-demethyleringen), waarbij de belangrijkste metaboliet verantwoordelijk was voor 5% van de blootstelling aan de oorspronkelijke stof. Er worden ongeveer 20 metabolieten van cabazitaxel uitgescheiden in de urine en de feces bij de mens.

Op basis van *in vitro* studies bestaat het potentiële risico van remming door cabazitaxel in klinisch relevante concentraties van geneesmiddelen die voornamelijk een substraat van CYP3A zijn.

Een klinische studie heeft echter aangetoond dat cabazitaxel (25 mg/m² toegediend als een eenmalige 1 uur durende infusie) de plasmaspiegels van midazolam, een CYP3A-testsubstraat, niet wijzigde.

Daarom is het onwaarschijnlijk dat bij therapeutische dosissen de gelijktijdige toediening van CYP3A-substraten met cabazitaxel een klinische impact zal hebben.

Er bestaat geen potentieel risico van remming van geneesmiddelen die substraten van andere CYP enzymen zijn (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1, en 2D6), evenals geen potentieel risico van inductie door cabazitaxel van geneesmiddelen die substraten van CYP1A, CYP2C9 en CYP3A zijn.

Cabazitaxel remde *in vitro* niet de majeure biotransformatieweg van warfarine tot 7-hydroxywarfarine, die gemedieerd wordt door CYP2C9. Daarom wordt *in vivo* geen farmacokinetische interactie van cabazitaxel op warfarine verwacht. *In vitro* remde cabazitaxel niet de Multidrug-Resistant Proteins (MRP): MRP1 en MRP2 of Organic Cation Transporter (OCT1).

Cabazitaxel remde het transport van P-glycoproteïne (PgP) (digoxine, vinblastine),

Breast-Cancer-Resistant-Proteins (BCRP) (methotrexaat) en Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3 (CCK8) bij concentraties die minstens 15 maal hoger waren dan in de kliniek wordt

waargenomen, terwijl cabazitaxel het transport van OATP1B1 (oestradiol-17β-glucuronide) remde bij concentraties die slechts 5 maal hoger waren dan in de kliniek wordt waargenomen. Daarom is het risico op *in-vivo*-interacties met MRP-, OCT1-, PgP-, BCRP- en OATP1B3-substraten

onwaarschijnlijk bij de dosis van 25 mg/m². Het risico op interacties met OATP1B1-transporter bestaat, met name tijdens de duur van de infusie (1 uur) en tot maximaal 20 minuten na het einde van de infusie (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na een 1-uur-durende IV infusie van 25 mg/m² [¹⁴C]-cabazitaxel bij patiënten werd ongeveer 80% van de toegediende dosis binnen 2 weken geëlimineerd. Cabazitaxel wordt voornamelijk uitgescheiden in de feces in de vorm van verschillende metabolieten (76% van de dosis), terwijl de renale excretie van cabazitaxel en de metabolieten verantwoordelijk is voor minder dan 4% van de dosis (2,3% in de vorm van ongewijzigd geneesmiddel in de urine).

Cabazitaxel had een hoge plasmaklaring van 48,5 l/u (26,4 l/u/m² voor een patiënt met een mediane BSA van 1,84 m²) en een lange terminale halfwaardetijd van 95 uur.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In de populatie farmacokinetische analyse bij 70 patiënten van 65 jaar en ouder (57 patiënten van 65 tot 75 jaar en 13 patiënten ouder dan 75 jaar), werd geen effect van de leeftijd op de farmacokinetiek van cabazitaxel waargenomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van JEVTANA bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Leverfunctiestoornissen

Cabazitaxel wordt voornamelijk via het levermetabolisme geëlimineerd.

Uit een specifiek onderzoek bij 43 kankerpatiënten met leverfunctiestoornissen bleek dat een lichte (totale bilirubine >1 tot ≤ 1,5 x ULN of ASAT >1,5 x ULN) of matig ernstige (totale bilirubine >1,5 tot ≤ 3,0 x ULN) vorm van leverfunctiestoornis geen invloed had op de farmacokinetiek van

cabazitaxel. De maximale verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) van cabazitaxel bedroeg respectievelijk 20 en 15 mg/m².

Bij 3 patiënten met een ernstige vorm van leverfunctiestoornis (totale bilirubine >3 ULN) werd een daling van 39% van de klaring vastgesteld in vergelijking met patiënten met een lichte vorm van leverfunctiestoornis. Dit wijst erop dat een ernstige vorm van leverfunctiestoornis enigszins invloed heeft op de farmacokinetiek van cabazitaxel. De MTD van cabazitaxel bij patiënten met een ernstige vorm van leverfunctiestoornis werd niet bepaald.

Op basis van gegevens over de veiligheid en verdraagbaarheid moet de dosis cabazitaxel verlaagd worden bij patiënten met een lichte vorm van leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

JEVTANA is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige vorm van leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Cabazitaxel wordt in geringe mate uitgescheiden via de nieren (2,3% van de dosis). Een populatie farmacokinetische analyse die uitgevoerd werd bij 170 patiënten waaronder 14 patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring in het interval van 30 tot 50 ml/min) en 59 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring in het interval van 50 tot 80 ml/min), toonde aan dat lichte tot matige nierfunctiestoornissen geen significante effecten hadden op de farmacokinetiek van cabazitaxel. Dit werd bevestigd in een specifieke, vergelijkende farmacokinetische studie bij patiënten met solide tumoren met een normale nierfunctie (8 patiënten), matig ernstige (8 patiënten) en ernstige (9 patiënten) nierfunctiestoornissen, die verschillende cabazitaxelcycli kregen in eenmalige IV-infusies tot 25 mg/m².

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet waargenomen werden in klinische studies maar wel bij honden zijn waargenomen na toediening van een eenmalige dosis, 5-daagse en wekelijkse toediening met blootstellingsniveaus die lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke klinische relevantie waren: arteriolaire/peri-arteriolaire necrose in de lever, hyperplasie van de galkanaaltjes en/of hepatocellulaire necrose (zie rubriek 4.2).

Bijwerkingen die niet waargenomen werden in klinische studies maar wel bij ratten zijn waargenomen tijdens toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen bij blootstellingsniveaus die hoger waren dan de klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke klinische relevantie waren: oogaandoeningen gekenmerkt door subcapsulaire zwelling/degeneratie van de lensvezels. Deze effecten waren partieel reversibel na 8 weken.

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met cabazitaxel.

Cabazitaxel induceerde geen mutaties in de bacteriële reverse mutatie (Ames) test. Het was niet clastogeen in een *in vitro* test in humane lymfocyten (geen inductie van structurele chromosoomafwijkingen maar het verhoogde het aantal polyplöide cellen) en het induceerde een toename van micronuclei in de *in vivo* test bij ratten. Deze genotoxiciteitsresultaten zijn echter inherent aan de farmacologische activiteit van de stof (remming van de depolymerisatie van tubuline) en werden waargenomen met geneesmiddelen die dezelfde farmacologische activiteit uitoefenen.

Cabazitaxel had geen invloed op het paarvermogen of de vruchtbaarheid van behandelde mannelijke ratten. In toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen werd echter degeneratie van de vesicula seminalis en atrofie van de tubuli seminiferi in de testis waargenomen bij ratten, en testiculaire degeneratie (minimale epitheliale enkelvoudige celnecrose in de epididymis) werd waargenomen bij honden. De blootstellingen bij dieren waren vergelijkbaar of lager dan die waargenomen werden bij mensen die klinisch relevante dosissen cabazitaxel kregen.

Cabazitaxel induceerde embryofetale toxiciteit bij vrouwelijke ratten die eenmaal per dag intraveneus werden behandeld vanaf zwangerschapsdagen 6 tot 17, waarbij tevens maternale toxiciteit optrad en omvatte foetaal overlijden en een verminderd gemiddeld foetaal gewicht geassocieerd met een

vertraagde ossificatie van het skelet. De blootstellingen bij dieren waren lager dan die waargenomen werden bij mensen die klinisch relevante dosissen cabazitaxel kregen. Cabazitaxel passeerde de placentabarrière bij ratten.

Bij ratten worden cabazitaxel en zijn metabolieten uitgescheiden in de moedermelk in een hoeveelheid tot maximaal 1,5% van de toegediende dosis gedurende 24 uur.

Environmental Risk Assessment (ERA – Milieu- en effectbeoordeling)

De resultaten van environmental risk assessment studies toonden aan dat het gebruik van JEVTANA geen significant risico zal bieden voor het watermilieu (zie rubriek 6.6 voor het verwijderen van ongebruikte producten).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Concentraat

Polysorbaat 80

Citroenzuur

Oplosmiddel

Ethanol 96 %

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

PVC infusiecontainers of polyurethaan infusiesets dienen niet gebruikt te worden voor de bereiding en toediening van de infusieoplossing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

3 jaar.

Na opening

De injectieflacons met concentraat en oplosmiddel dienen onmiddellijk gebruikt te worden. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de bereider.

Na de initiële verdunning van het concentraat met het oplosmiddel

De chemische en fysische stabiliteit zijn aangetoond gedurende 1 uur bij kamertemperatuur (15°C – 30°C). Vanuit microbiologisch standpunt dient het concentraat-oplosmiddel mengsel onmiddellijk gebruikt te worden. Indien dit niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de bereider en zouden normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2°C – 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Na de laatste verdunning in de infusiezak/fles

De chemische en fysische stabiliteit van de infusieoplossing zijn aangetoond gedurende 8 uur bij kamertemperatuur (inclusief de 1-uur-durende infusietijd) en gedurende 48 uur bij bewaring in de koelkast (inclusief de 1-uur-durende infusietijd). Vanuit microbiologisch standpunt dient de infusieoplossing onmiddellijk gebruikt te worden. Indien dit niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de bereider en zouden

normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2°C – 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de koelkast bewaren.

Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking bevat 1 injectieflacon concentraat en 1 injectieflacon oplosmiddel:

- Concentraat: 1,5 ml concentraat in een 15 ml heldere glazen (type I) injectieflacon afgesloten met een grijze chloorbutyl rubberen dop, verzegeld met een aluminiumdop bedekt met een lichtgroene plastic flip-off dop. Elke injectieflacon bevat 60 mg cabazitaxel per 1,5 ml nominaal volume (vulvolume: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml). Dit vulvolume werd bepaald tijdens de ontwikkeling van JEVTANA om te compenseren voor het verlies van vloeistof tijdens de bereiding van de premix. Deze overvulling verzekert dat er na verdunning met de **volledige** inhoud van het begeleidende oplosmiddel voor JEVTANA, een minimaal optrekbaar premix-volume van 6 ml is dat 10 mg/ml JEVTANA bevat, wat overeenstemt met de hoeveelheid van 60 mg per injectieflacon die vermeld wordt op de verpakking.
- Oplosmiddel: 4,5 ml oplosmiddel in een 15 ml heldere glazen (type I) injectieflacon afgesloten met een grijze chloorbutyl rubberen dop, verzegeld met een goudkleurige aluminiumdop bedekt met een kleurloze plastic flip-off dop. Elke injectieflacon bevat 4,5 ml nominaal volume (vulvolume: 5,67 ml). Dit vulvolume werd bepaald tijdens de ontwikkeling en de overvulling verzekert, na toevoeging van de **volledige** inhoud van de injectieflacon oplosmiddel aan de inhoud van de injectieflacon JEVTANA 60 mg concentraat, een concentratie van de premix-oplossing van 10 mg/ml JEVTANA.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

JEVTANA dient alleen bereid en toegediend te worden door personeel dat gekwalificeerd is voor de toepassing van cytotoxische middelen. Personeel dat zwanger is dient het product niet te hanteren. Zoals met andere antineoplastische stoffen dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer JEVTANA wordt gehanteerd en oplossingen worden bereid. Het gebruik van afschermbeschermende hulpmiddelen, persoonlijke beschermingsmiddelen (bijv. handschoenen) en procedures voor de bereiding worden aangeraden. Indien JEVTANA, bij welke stap dan ook in het bereidingsproces, in contact met de huid mocht komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien JEVTANA in contact met de slijmvliezen mocht komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met water.

Verdun het concentraat voor oplossing voor infusie altijd met **al** het bijgeleverde oplosmiddel voordat het wordt toegevoegd aan de infusieoplossing.

Lees deze **HELE** rubriek aandachtig vóór het mengen en verdunnen. JEVTANA moet **TWEE MAAL** verdund worden vóór toediening. Volg de bereidingsaanwijzingen die hieronder staan.

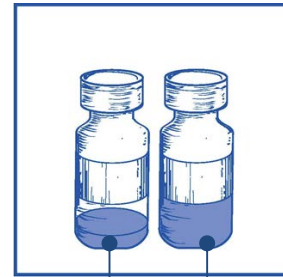
Opmerking: zowel de injectieflacon met JEVTANA 60 mg/1,5 ml concentraat (vulvolume: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) als de injectieflacon met oplosmiddel (vulvolume: 5,67 ml) bevatten een overvulling om vloeistofverlies tijdens de bereiding te compenseren. Deze overvulling verzekert dat na verdunning met **AL** het bijgeleverde oplosmiddel, de oplossing 10 mg/ml cabazitaxel bevat.

Het volgende verdunningsproces in twee stappen moet op een aseptische manier worden uitgevoerd om de oplossing voor infusie te bereiden.

Stap 1: Eerste verdunning van het concentraat voor oplossing voor infusie met het bijgeleverde oplosmiddel

Stap 1.1

Controleer de injectieflacon met concentraat en het bijgeleverde oplosmiddel. De concentraatoplossing en het oplosmiddel moeten helder zijn.

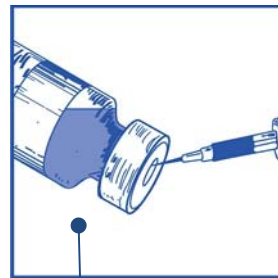


Injectieflacon met concentraat (60 mg – 1,5 ml)

Injectieflacon met oplosmiddel

Stap 1.2

Gebruik een spuit met een naald en trek de **volledige** inhoud van het bijgeleverde oplosmiddel aseptisch op door de injectieflacon gedeeltelijk om te keren.



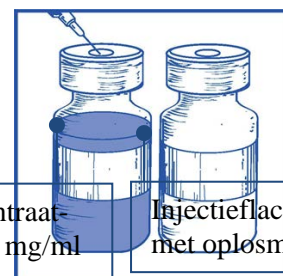
Injectieflacon met oplosmiddel

Stap 1.3

Injecteer de **volledige** inhoud in de overeenstemmende injectieflacon met concentraat.

Richt de naald naar de binnenwand van de injectieflacon met concentraatoplossing om schuimvorming zo veel mogelijk te beperken wanneer u het oplosmiddel injecteert. Injecteer langzaam.

Na reconstitutie bevat de resulterende oplossing 10 mg/ml cabazitaxel.



Mengsel concentraat – oplosmiddel 10 mg/ml

Injectieflacon met oplosmiddel

Stap 1.4

Verwijder de spuit en naald; meng handmatig en zachtjes door herhaaldelijk om te keren totdat u een heldere en homogene oplossing verkrijgt. Dit kan ongeveer 45 seconden in beslag nemen.



Mengsel concentraat – oplosmiddel 10 mg/ml

Stap 1.5

Laat deze oplossing gedurende ongeveer 5 minuten staan en controleer dan of de oplossing homogeen en helder is.

Het is normaal dat er na deze tijdsperiode nog schuim overblijft.



Mengsel concentraat-oplosmiddel 10 mg/ml

Dit resulterende mengsel van concentraat en oplosmiddel bevat 10 mg/ml cabazitaxel (minstens 6 ml leverbaar volume). De tweede verdunning moet onmiddellijk daarna gebeuren (binnen 1 uur) zoals beschreven in Stap 2.

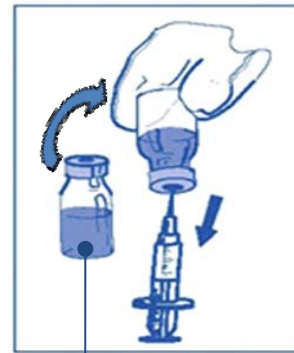
Er kan meer dan één injectieflacon van het mengsel concentraat-oplosmiddel nodig zijn om de voorgeschreven dosis toe te dienen.

Stap 2: Tweede (finale) verdunning voor infusie

Stap 2.1

Gebruik een geïllustreerde spuit met een naald en trek de nodige hoeveelheid van het mengsel concentraat-oplosmiddel (10 mg/ml cabazitaxel) aseptisch op. Als voorbeeld zou een dosis van 45 mg JEVTANA 4,5 ml vereisen van het mengsel concentraat-oplosmiddel, zoals bereid in Stap 1.

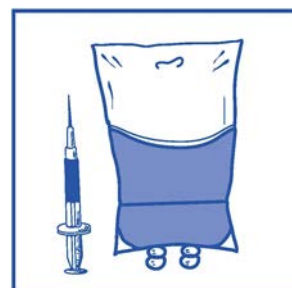
Omdat er na de bereiding, zoals beschreven in Stap 1, schuim kan achterblijven op de wand van de injectieflacon van deze oplossing, plaatst u de naald van de spuit bij voorkeur in het midden wanneer u de oplossing optrekt.



Mengsel concentraat-oplosmiddel 10 mg/ml

Stap 2.2

Injecteer in een steriele PVC-vrije container met 5% glucoseoplossing of met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. De concentratie van de oplossing voor infusie moet zich tussen 0,10 mg/ml en 0,26 mg/ml bevinden.



Vereiste hoeveelheid mengsel concentraat-oplosmiddel

5% glucoseoplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie



Stap 2.3

Verwijder de spuit en meng de inhoud van de infusiezak of -fles handmatig door middel van een schommelende beweging

Stap 2.4

Zoals bij alle parenterale producten moet de resulterende oplossing voor infusie visueel gecontroleerd worden vóór gebruik.. Aangezien de infusieoplossing oververzadigd is, kan deze in de loop der tijd kristalliseren. In dit geval dient de oplossing niet gebruikt te worden en te worden afgevoerd.



De oplossing voor infusie dient onmiddellijk gebruikt te worden. Echter, de bewaartermijn kan langer zijn onder de specifieke voorwaarden vermeld in rubriek 6.3.

Een in-line filter van 0,22 micrometer nominale poriegrootte (ook aangeduid als 0,2 micrometer) wordt aanbevolen tijdens de toediening.

Gebruik geen PVC infusiecontainers of polyurethaan infusiesets voor de bereiding en toediening van JEVTANA.

JEVTANA mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/676/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 2011.

Datum van de laatste hernieuwing: 19 november 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van de periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel zijn uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en alle navolgende updates gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen..

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JEVTANA 60 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
cabazitaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 40 mg cabazitaxel.
Elke injectieflacon met 1,5 ml concentraat bevat 60 mg cabazitaxel.

De injectieflacon met concentraat (vulling: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) en de injectieflacon met oplosmiddel (5,67 ml) bevatten een overvulling om vloeistofverlies tijdens de bereiding te compenseren. Deze overvulling verzekert dat na de **eerste verdunning met de VOLLEDIGE inhoud van de injectieflacon oplosmiddel**, de concentratie cabazitaxel 10 mg/ml is.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen
Injectieflacon met concentraat: polysorbaat 80 en citroenzuur.
Injectieflacon met oplosmiddel: ethanol 96% en water voor injecties.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon met 1,5 ml concentraat en 1 injectieflacon met 4,5 ml oplosmiddel.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Injectieflacons voor eenmalig gebruik.

LET OP: Twee-stappen verdunning vereist.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik (infusie) NA de laatste verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

CYTOTOXISCH

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van de verdunde oplossing.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de koelkast bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGEL VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/676/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van Braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON voor CONCENTRAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

JEVTANA 60 mg steriel concentraat
cabazitaxel

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Verdun met AL het geleverde oplosmiddel.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml
10 mg/ml na eerste verdunning

6. OVERIGE

Oplossing voor IV infusie na laatste verdunning (zie bijsluiter).
Bevat een overvulling.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON voor OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

OPLOSMIDDEL voor JEVANA

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Gebruik de **VOLLEDIGE** inhoud voor verdunning (zie bijsluiter).

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4,5 ml (ethanol 96% en water voor injecties).

6. OVERIGE

Deze injectieflacon bevat een overvulling.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

JEVTANA 60 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie cabazitaxel

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is JEVANA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is JEVANA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De naam van uw geneesmiddel is JEVANA. De stofnaam is cabazitaxel. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen tegen kanker die “taxanen” worden genoemd.

JEVANA wordt gebruikt om prostaatkanker te behandelen die verergerd is nadat u andere chemotherapie heeft gekregen. Het stopt de groei en de vermenigvuldiging van de cellen.

Als onderdeel van uw behandeling zult u ook een corticosteroïd (prednison of prednisolon) dagelijks via de mond moeten innemen. Vraag uw arts om u meer uitleg te geven over dit andere geneesmiddel.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor cabazitaxel, andere taxanen of voor polysorbaat 80 of voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw aantal witte bloedcellen is te laag (aantal neutrofielen minder dan of gelijk aan 1500 cellen/mm³).
- U heeft een ernstige abnormale leverfunctie.
- U krijgt binnenkort een vaccin tegen gele koorts of u heeft dit recent gekregen.

U mag JEVANA niet toegediend krijgen als één van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, raadpleeg uw arts voordat u JEVANA krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vóór elke behandeling met JEVANA zult u bloedtesten moeten ondergaan om te controleren of u voldoende bloedcellen heeft en of uw lever- en nierfunctie voldoende werken om JEVANA toegediend te kunnen krijgen.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als:

- u koorts heeft. Tijdens de behandeling met JEVANA is het zeer waarschijnlijk dat de hoeveelheid witte bloedcellen verlaagd is. Uw arts zal uw bloed en uw algemene toestand controleren om tekenen van infecties op te sporen. Hij/zij kan u andere geneesmiddelen geven om uw aantal bloedcellen op niveau te houden. Mensen met een laag aantal witte bloedcellen kunnen

levensbedreigende infecties ontwikkelen. Het vroegste teken van een infectie kan koorts zijn; daarom dient u onmiddellijk uw arts te raadplegen als u koorts heeft.

- u ooit een allergie heeft gehad. Er kunnen ernstige allergische reacties optreden tijdens de behandeling met JEVTANA.
- u ernstige of langdurige diarree heeft, als u zich misselijk voelt of moet braken. Deze bijwerkingen kunnen leiden tot ernstige uitdroging. Indien nodig zal uw arts u hiervoor behandelen.
- u een gevoel van verdoving, tintelingen, een brandend of verminderd gevoel in de handen en voeten heeft.
- u bloedingen heeft in uw maagdarmkanaal, veranderingen in de kleur van uw stoelgang of maagpijn. Indien de bloeding of pijn ernstig is, zal uw arts de behandeling met JEVTANA stopzetten. JEVTANA kan de kans op bloedingen of vorming van gaten in uw maagdarmwand namelijk verhogen.
- u nierproblemen heeft.
- er leverproblemen optreden tijdens de behandeling.
- u merkt dat u erg veel of weinig moet plassen.
- u bloed in uw urine heeft.

Als één van de bovenstaande punten op u van toepassing is, raadpleeg onmiddellijk uw arts. Uw arts kan de dosis JEVTANA verlagen of de behandeling stoppen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast JEVTANA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. De reden is dat sommige geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de manier waarop JEVTANA werkt of dat JEVTANA invloed kan hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken. Deze geneesmiddelen omvatten de volgende:

- ketoconazol, rifampicine (voor infecties);
- carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne (voor aanvallen van epilepsie);
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (kruidengeneesmiddel voor depressie en andere aandoeningen);
- statines (zoals simvastatine, lovastatine, atorvastatine, rosuvastatine of pravastatine) (om het cholesterolgehalte in uw bloed te verlagen);
- valsartan (voor hoge bloeddruk);
- repaglinide (voor suikerziekte).

Raadpleeg uw arts voordat u vaccinaties laat toedienen terwijl u JEVTANA krijgt.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

JEVTANA mag niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen of vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

JEVTANA mag niet gebruikt worden tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Gebruik een condoom tijdens de geslachtsgemeenschap als uw partner zwanger is of zwanger kan worden. JEVTANA kan aanwezig zijn in uw sperma en kan invloed hebben op de foetus. U wordt geadviseerd om geen kind te verwekken tot en met 6 maanden na de behandeling en om advies in te winnen over het bewaren van sperma vóór de behandeling, omdat JEVTANA de vruchtbaarheid van de man kan aantasten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich moe of duizelig voelen terwijl u dit geneesmiddel krijgt. Als dit het geval is, bestuur geen voertuigen of gebruik geen werktuigen of machines totdat u zich beter voelt.

JEVTANA bevat ethanol (alcohol)

Dit geneesmiddel bevat 15% v/v ethanol (alcohol), wat overeenkomt met 14 ml bier of 6 ml wijn. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor mensen die lijden aan alcoholisme.

Hiermee moet rekening worden gehouden als u behoort tot een hoogrisicogroep zoals patiënten met een leverziekte of epilepsie.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Instructies voor gebruik

U krijgt geneesmiddelen tegen allergie voordat u JEVTANA krijgt toegediend om het risico op allergische reacties te verminderen.

- JEVTANA wordt u toegediend door een arts of een verpleegkundige.
- JEVTANA moet bereid (verdund) worden voordat het wordt toegediend. Deze bijsluiter bevat praktische informatie over de bereiding en toediening van JEVTANA voor artsen, verpleegkundigen en apothekers.
- JEVTANA wordt in ongeveer één uur in het ziekenhuis toegediend via een druppelinfusie in één van uw aderen (intraveneus gebruik).
- Als onderdeel van uw behandeling krijgt u ook dagelijks een corticosteroid (prednison of prednisolon); dit neemt u in via de mond.

Hoeveel en hoe vaak moet u dit middel krijgen?

- De gebruikelijke dosis hangt af van uw lichaamsoppervlakte. Uw arts zal uw lichaamsoppervlakte in vierkante meters (m²) berekenen en zal beslissen welke dosis u moet krijgen.
- U zult gewoonlijk eenmaal om de 3 weken een infusie krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal deze met u bespreken en zal u de potentiële risico's en voordelen van uw behandeling uitleggen.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u één van de volgende bijwerkingen waarneemt:

- Koorts (hoge lichaamstemperatuur). Dit treedt zeer vaak op (kan bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen).
- Ernstig verlies van lichaamsvloeistof (dehydratie). Dit treedt vaak op (kan bij 1 op de 10 personen voorkomen). Dit kan optreden als u ernstige of langdurige diarree heeft, of als u koorts heeft, of als u onwel bent (moet braken).
- Ernstige maagpijn of maagpijn die niet overgaat. Dit kan voorkomen als u een gat in uw maag, slokdarm of darmen heeft (gastrointestinale perforatie). Dit kan leiden tot de dood.

Als één van de bovenstaande bijwerkingen op u van toepassing is, raadpleeg onmiddellijk uw arts.

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen):

- daling van het aantal rode bloedcellen (anemie), of witte bloedcellen (die belangrijk zijn om infecties te bestrijden)
- daling van het aantal bloedplaatjes (wat resulteert in een verhoogd risico op bloedingen)
- verlies van eetlust (anorexia)
- verandering van smaak
- kortademigheid
- hoesten
- maaglasten waaronder misselijkheid, braken, diarree of constipatie
- buikpijn
- tijdelijke haaruitval (in de meeste gevallen zal de normale haargroei terugkeren)
- rugpijn
- gewrichtspijn
- bloed in de urine
- gevoel van vermoeidheid, zwakte of gebrek aan energie.

Vaak (kan bij 1 op de 10 personen voorkomen):

- urineweginfecties
- tekort aan witte bloedcellen geassocieerd met koorts en infectie
- een gevoel van verdoving, tintelingen, een brandend of verminderd gevoel in de handen en voeten
- duizeligheid
- hoofdpijn
- bloeddrukstijging of -daling
- oncomfortabel gevoel in de maag, brandend maagzuur of oprispingen
- maagpijn
- aambeien
- spierspasmen
- pijnlijk of vaak plassen
- urine-incontinentie
- nierziekte of nierproblemen
- pijnlijke wondjes in de mond of op de lippen
- infecties of risico op infecties
- hoge bloedglucosespiegel
- laag kaliumgehalte in het bloed
- mentale verwardheid
- zich angstig voelen
- abnormaal gevoel of verlies van gevoel of pijn in de handen en voeten
- oorsuizingen
- evenwichtsstoornissen
- snelle of onregelmatige hartslag
- bloedklonter in het been
- warm aanvoelende huid of blozen
- pijn in de mond of de keel
- rectale bloeding
- roodheid van de huid
- ongemak, last of pijn in de spieren
- zwelling van de voeten of de benen
- rillingen.

Soms (kan bij 1 op de 100 personen voorkomen):

- blaasontsteking, wat kan voorkomen indien uw blaas eerder is blootgesteld aan radiotherapie (cystitis als gevolg van bestralingsrecallfenomeen).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- interstitiële longziekte (longontsteking, leidend tot hoesten en ademhalingsmoeilijkheden).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking en op het etiket van de injectieflacons na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren.

Informatie over de bewaring en de termijn om JEVTANA te gebruiken, zodra het wordt verdund en gebruiksklaar is, wordt beschreven in de rubriek “**PRAKTISCHE INFORMATIE VOOR ARTSEN OF BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG OVER DE BEREIDING, TOEDIENING EN VERWERKING VAN JEVTANA**”.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cabazitaxel. Eén ml concentraat bevat 40 mg cabazitaxel. Elke injectieflacon met concentraat bevat 60 mg cabazitaxel.

De andere stoffen in dit middel zijn polysorbaat 80 en citroenzuur in het concentraat en ethanol 96% en water voor injecties in het oplosmiddel (zie rubriek 2 “JEVTANA bevat alcohol”).

Opmerking: zowel de injectieflacon met JEVTANA 60 mg/1,5 ml concentraat (vulvolume: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) als de injectieflacon met oplosmiddel (vulvolume: 5,67 ml) bevatten een overvulling om vloeistofverlies tijdens de bereiding te compenseren. Deze overvulling verzekert dat na verdunning met **AL** het bijgeleverde oplosmiddel, de oplossing 10 mg/ml cabazitaxel bevat.

Hoe ziet JEVTANA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

JEVTANA is een concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldergele tot bruingele olieachtige oplossing.

Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

Eén JEVTANA verpakking bevat:

- 1 heldere glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik afgesloten met een grijze chloorbutyl rubberen dop, verzegeld met een aluminiumdop bedekt met een lichtgroene plastic flip-off dop, en die 1,5 ml (nominaal volume) concentraat bevat.
- 1 heldere glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik afgesloten met een grijze chloorbutyl rubberen dop, verzegeld met een goudkleurige aluminiumdop bedekt met een kleurloze plastic flip-off dop, en die 4,5 ml (nominaal volume) oplosmiddel bevat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris

Frankrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.,
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis 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

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

PRAKTISCHE INFORMATIE VOOR ARTSEN OF BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG OVER DE BEREIDING, TOEDIENING EN VERWERKING VAN JEVTANA 60 mg CONCENTRAAT EN OPLOSMIDDEL VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

Deze informatie is een aanvulling op de rubrieken 3 en 5 voor de gebruiker. Het is belangrijk dat u de volledige inhoud van deze procedure leest vóór de bereiding van de infusieoplossing.

Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke gebruikt worden voor de verdunningen.

Houdbaarheid en speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de verpakking van JEVTANA 60 mg concentraat en oplosmiddel

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de koelkast bewaren.

Na opening

De injectieflacons met concentraat en oplosmiddel dienen onmiddellijk gebruikt te worden. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de bereider. Vanuit microbiologisch standpunt dient het 2-stappen verdunningsproces plaats te vinden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities (zie hieronder bij “Voorzorgsmaatregelen bij de bereiding en toediening”).

Na de eerste verdunning van JEVTANA 60 mg concentraat met de **volledige** inhoud van de injectieflacon met oplosmiddel zijn de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 1 uur bij kamertemperatuur.

Na de laatste verdunning in de infusiezak/fles

De chemische en fysische stabiliteit van de infusieoplossing zijn aangetoond gedurende 8 uur bij kamertemperatuur (15°C –30°C) inclusief de 1-uur-durende infusietijd en gedurende 48 uur bij bewaring in de koelkast inclusief de 1-uur-durende infusietijd.

Vanuit microbiologisch standpunt dient de infusieoplossing onmiddellijk gebruikt te worden. Indien dit niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de bereider en zouden normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2°C – 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Voorzorgsmaatregelen bij de bereiding en toediening

Zoals met andere antineoplastische stoffen dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer JEVTANA wordt gehanteerd en oplossingen worden bereid. Het gebruik van afschermbeschermende hulpmiddelen, persoonlijke beschermingsmiddelen (bijv. handschoenen) en procedures voor de bereiding worden aangeraden. Indien JEVTANA, bij welke stap dan ook in het bereidingsproces, in contact met de huid mocht komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien JEVTANA in contact met de slijmvliezen mocht komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met water.

JEVTANA dient alleen bereid en toegediend te worden door personeel dat gekwalificeerd is voor de toepassing van cytotoxische middelen. Personeel dat zwanger is dient het product niet te hanteren.

Verdun het concentraat voor oplossing voor infusie altijd met **AL** het bijgeleverde oplosmiddel voordat het wordt toegevoegd aan de infusieoplossing.

Bereidingsstappen

Lees deze **HELE** rubriek aandachtig vóór het mengen en verdunnen. JEVANA moet **TWEEMAAL** verdund worden vóór toediening. Volg de bereidingsaanwijzingen die hieronder staan.

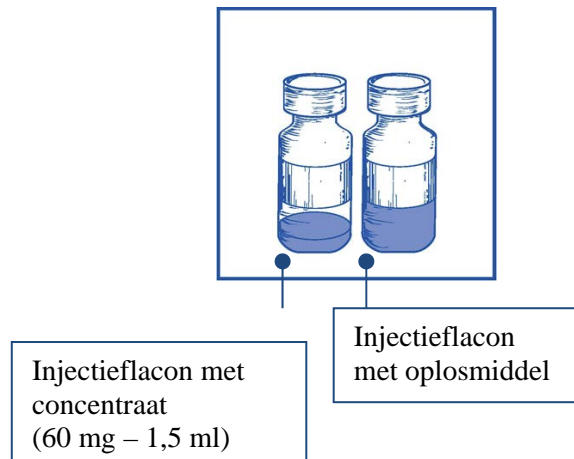
Opmerking: zowel de injectieflacon met JEVANA 60 mg/1,5 ml concentraat (vulvolume: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) als de injectieflacon met oplosmiddel (vulvolume: 5,67 ml) bevatten een overvulling om vloeistofverlies tijdens de bereiding te compenseren. Deze overvulling verzekert dat, na verdunning met **AL** het bijgeleverde oplosmiddel, de oplossing 10 mg/ml cabazitaxel bevat.

Het volgende verdunningsproces in twee stappen moet op een aseptische manier worden uitgevoerd om de oplossing voor infusie te bereiden.

Stap 1: Eerste verdunning van het concentraat voor oplossing voor infusie met het bijgeleverde oplosmiddel

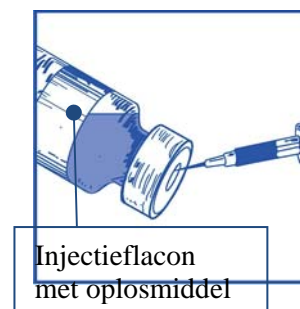
Stap 1.1

Controleer de injectieflacon met concentraat en het bijgeleverde oplosmiddel. De concentraatoplossing en het oplosmiddel moeten helder zijn.



Stap 1.2

Gebruik een spuit met een naald en trek de **volledige** inhoud van het bijgeleverde oplosmiddel aseptisch op door de injectieflacon gedeeltelijk om te keren.

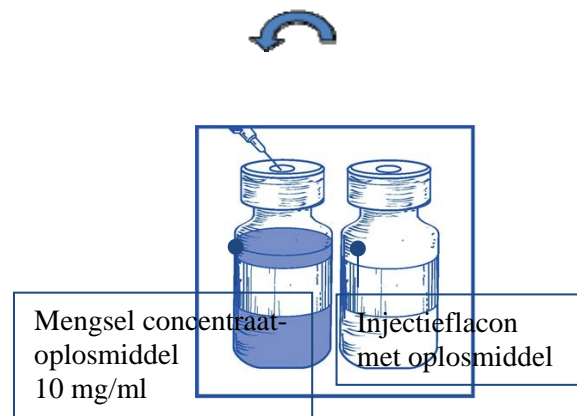


Stap 1.3

Injecteer de **volledige** inhoud in de overeenstemmende injectieflacon met concentraat.

Richt de naald naar de binnenwand van de injectieflacon met concentraatoplossing om schuimvorming zo veel mogelijk te beperken wanneer u het oplosmiddel injecteert. Injecteer langzaam.

Na reconstitutie bevat de resulterende oplossing 10 mg/ml cabazitaxel.



Stap 1.4

Verwijder de spuit en naald; meng handmatig en zachtjes door herhaaldelijk om te keren totdat u een heldere en homogene oplossing verkrijgt. Dit kan ongeveer 45 seconden in beslag nemen.



Mengsel concentraat –
oplosmiddel 10 mg/ml

Stap 1.5

Laat deze oplossing gedurende ongeveer 5 minuten staan en controleer dan of de oplossing homogeen en helder is. Het is normaal dat er na deze tijdspanne nog schuim overblijft.



Mengsel concentraat-
oplosmiddel 10 mg/ml

Dit resulterende mengsel van concentraat en oplosmiddel bevat 10 mg/ml cabazitaxel (minstens 6 ml leverbaar volume). De tweede verdunning moet onmiddellijk daarna gebeuren (binnen 1 uur) zoals beschreven in Stap 2.

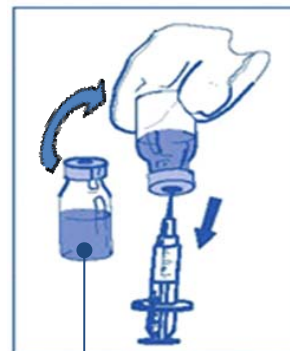
Er kan meer dan één injectieflacon van het mengsel concentraat-oplosmiddel nodig zijn om de voorgeschreven dosis toe te dienen.

Stap 2: Tweede (finale) verdunning voor infusie

Stap 2.1

Gebruik een geïndividueerde spuit met een naald en trek de nodige hoeveelheid van het mengsel concentraat-oplosmiddel (10 mg/ml cabazitaxel) aseptisch op. Als voorbeeld zou een dosis van 45 mg JEVTANA 4,5 ml vereisen van het mengsel concentraat-oplosmiddel, zoals bereid in Stap 1.

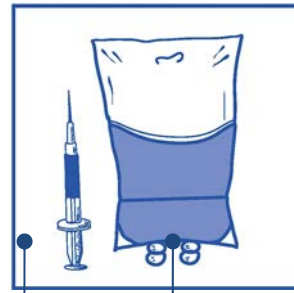
Omdat er na de bereiding, zoals beschreven in Stap 1, schuim kan achterblijven op de wand van de injectieflacon van deze oplossing, plaatst u de naald van de spuit bij voorkeur in het midden wanneer u de oplossing optrekt.



Mengsel concentraat-
oplosmiddel 10 mg/ml

Stap 2.2

Injecteer in een steriele PVC-vrije container met 5% glucoseoplossing of met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. De concentratie van de oplossing voor infusie moet zich tussen 0,10 mg/ml en 0,26 mg/ml bevinden.

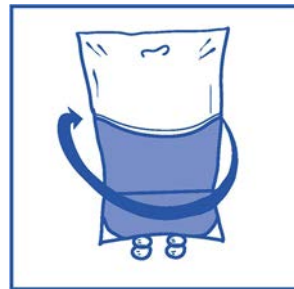


Vereiste hoeveelheid
mengsel concentraat-
oplosmiddel

5% glucoseoplossing of
9 mg/ml (0,9%)
natriumchloride-
oplossing voor infusie

Stap 2.3

Verwijder de spuit en meng de inhoud van de infusiezak of -fles handmatig door middel van een schommelende beweging



Stap 2.4

Zoals bij alle parenterale producten moet de resulterende oplossing voor infusie visueel gecontroleerd worden vóór gebruik. Aangezien de infusieoplossing oververzadigd is, kan dit in de loop der tijd kristalliseren. In dit geval dient de oplossing niet gebruikt te worden en te worden afgevoerd.



De infusieoplossing dient onmiddellijk gebruikt te worden. Echter, de bewaartermijn kan langer zijn onder de specifieke voorwaarden vermeld onder “**Houdbaarheid en speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**” hierboven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Wijze van toediening

JEVTANA wordt toegediend als een 1-uur-durende infusie.

Een in-line filter van 0,22 micrometer nominale poriëgrootte (ook aangeduid als 0,2 micrometer) wordt aanbevolen tijdens de toediening.

Gebruik geen PVC infusiecontainers of polyurethaan infusiesets voor de bereiding en toediening van de infusieoplossing.