

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JEVTANA 60 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat conține cabazitaxel 40 mg.

Un flacon a 1,5 ml (volum nominal) concentrat conține cabazitaxel 60 mg.

După diluare inițială cu întreaga cantitate de solvent, fiecare ml de soluție conține cabazitaxel 10 mg.

Rețineți: Atât flaconul cu concentrat JEVANA a 60 mg/1,5 ml (volum de umplere: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml), cât și flaconul cu solvent (volum de umplere: 5,67 ml) conțin o supraumplere (un exces), pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării. Această supraumplere (exces) permite ca, după diluarea cu **ÎNTREGUL** conținut al flaconului cu solvent furnizat, să existe o soluție cu un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Un flacon cu solvent conține 573,3 mg etanol 96%.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Concentratul este o soluție limpede, de culoare galbenă până la galben-marونی, uleioasă.

Solventul este o soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

JEVTANA este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea JEVANA trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilități și echipamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială și bronhospasmul (vezi pct. 4.4).

Premedicație

Premedicația recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului JEVANA, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),
- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) și
- antagonist H₂ (ranitidină sau un medicament echivalent) (vezi pct. 4.4).

Profilaxia cu antiemetice este recomandată și se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.

Pe tot parcursul tratamentului, trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului pentru a preveni complicațiile, cum este insuficiența renală.

Doze

Doza recomandată de JEV TANA este de 25 mg/m² administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

Ajustarea dozelor

Modificările dozei trebuie efectuate dacă pacientul prezintă următoarele reacții adverse [gradele se referă la criteriile comune privind terminologia evenimentelor adverse (CCTEA 4.0)]:

Tabelul 1 – Modificările dozei recomandate pentru reacții adverse la pacienții tratați cu cabazitaxel

Reacții adverse	Modificarea dozei
Neutropenie prelungită de grad ≥ 3 (cu durată mai mare de 1 săptămână) în ciuda tratamentului adecvat, incluzând G-CSF	Amânarea tratamentului până când numărul neutrofilelor este >1500 celule/mm ³ , apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² .
Neutropenie febrilă sau infecție neutropenică	Amânarea tratamentului până la ameliorare sau rezolvare și până când numărul neutrofilelor este >1500 celule/mm ³ , apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² .
Diaree de grad ≥ 3 sau diaree persistentă în ciuda tratamentului adecvat, incluzând înlocuire de apă și electroliți	Amânarea tratamentului până la ameliorare sau rezolvare, apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² .
Neuropatie periferică de grad ≥ 2	Amânarea tratamentului până la ameliorare, apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² .

Dacă pacienții continuă să prezinte oricare dintre aceste reacții la doza de 20 mg/m², poate fi avută în vedere o scădere suplimentară a dozei la 15 mg/m² sau întreruperea tratamentului cu JEV TANA. Datele referitoare la pacienții care utilizează doze sub 20 mg/m² sunt limitate.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Cabazitaxelul este intens metabolizat în ficat. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 și $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valoarea aspartat aminotransferazei (AST) $> 1,5$ x LSVN), trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m². La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudență și sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranței.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între $> 1,5$ și $\leq 3,0$ x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m². În cazul în care tratamentul este avut în vedere la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza de cabazitaxel nu trebuie să depășească 15 mg/m². Cu toate acestea, pentru această doză sunt disponibile date limitate cu privire la eficacitate.

Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale ≥ 3 x LSVN) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Cabazitaxelul este excretat în proporție foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, care nu necesită ședințe de hemodializă. Pacienții care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei $Cl_{CR} < 15$ ml/min și 1,73 m²), ca urmare a afecțiunii acestora și a cantității limitate de date disponibile, trebuie tratați cu precauție și monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârșnici

Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienți vârstnici (vezi, de asemenea, pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Utilizarea concomitentă a medicamentelor

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25% (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Copii și adolescenți

JEVTANA nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Siguranța și eficacitatea JEVANA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

JEVTANA este destinat administrării intravenoase.

Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC și seturi de perfuzie din poliuretanic.

JEVTANA nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani, la polisorbit 80 sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm³.
- Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).
- Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Toți pacienții trebuie tratați cu premedicație înainte de începerea perfuziei cu cabazitaxel (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie supravegheați atent pentru reacții de hipersensibilitate, în special în timpul primei și celei de a doua perfuzii. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei cu cabazitaxel, astfel încât facilitățile și echipamentul pentru tratamentul hipotensiunii arteriale și al bronhospasmului trebuie să fie disponibile. Pot să apară reacții severe și pot include erupții cutanate generalizate/eritem generalizat, hipotensiune arterială și bronhospasm.

Reacțiile severe de hipersensibilitate necesită întreruperea imediată a tratamentului cu cabazitaxel și tratament adecvat. Pacienții care prezintă reacție de hipersensibilitate trebuie să oprească tratamentul cu JEVANA (vezi pct. 4.3).

Supresia măduvei osoase hematogene

Poate apărea supresia măduvei osoase hematogene, manifestată prin neutropenie, anemie, trombocitopenie sau pancitopenie (vezi „Risc de neutropenie” și „Anemie” la pct. 4.4, mai jos).

Risc de neutropenie

Pacienților tratați cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociației Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) și/sau ghidurilor instituționale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicațiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc crescut (vârsta >65 ani, status de performanță slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutrițional deficitar sau alte comorbidități grave) care îi predispun la un risc crescut de complicații ale

neutropeniei prelungite. S-a demonstrat că utilizarea G-CSF scade incidența și severitatea neutropeniei.

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la cabazitaxel (vezi pct. 4.8). Monitorizarea hemoleucogramei complete este esențială o dată pe săptămână în timpul ciclului 1 de tratament și apoi înaintea fiecărui ciclu de tratament, astfel încât doza să poată fi ajustată, dacă este necesar.

Doza trebuie redusă în cazul neutropeniei febrile sau neutropeniei prelungite în ciuda tratamentului adecvat (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie să reînceapă tratamentul numai atunci când numărul de neutrofile revine la o valoare de $\geq 1500/\text{mm}^3$ (vezi pct. 4.3).

Tulburări gastro-intestinale

Simptome cum sunt durerea și sensibilitatea abdominală, febra, constipația persistentă, diareea, însoțite sau nu de neutropenie pot fi manifestări precoce ale toxicității gastro-intestinale grave și trebuie evaluate și tratate prompt. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea tratamentului cu cabazitaxel.

Risc de greață, vărsături, diaree și deshidratare

Dacă pacienții prezintă diaree după administrarea cabazitaxel, pot fi tratați cu medicamente anti-diareice utilizate în mod obișnuit. Trebuie luate măsuri adecvate pentru a rehidrata pacienții.

Diareea poate surveni mai frecvent la pacienții supuși anterior iradierii abdomino-pelvine.

Deshidratarea este mai frecventă la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Trebuie luate măsuri adecvate pentru a rehidrata pacienții și a monitoriza și corecta concentrațiile electroliților serici, în special ale potasiului. Amânarea tratamentului sau scăderea dozei pot fi necesare pentru diareea de grad ≥ 3 (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă greață sau vărsături, ei pot fi tratați cu medicamente antiemetice utilizate în mod obișnuit.

Risc de reacții gastro-intestinale grave

La pacienții tratați cu cabazitaxel au fost raportate hemoragii și perforații gastro-intestinale (GI), ileus, colită, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Este necesară prudență în tratarea pacienților cu cel mai mare risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale: pacienții cu neutropenie, vârstnici, care utilizează în asociere AINS, tratament antiagregant plachetar sau medicamente anticoagulante și pacienții cu antecedente personale de radioterapie pelvină sau de boli gastro-intestinale, cum sunt ulcerații și sângerări GI.

Neuropatie periferică

Au fost observate cazuri de neuropatie periferică, neuropatie senzitivă periferică (de exemplu parestezii, disestezii) și neuropatie motorie periferică la pacienții tratați cu cabazitaxel. Pacienții care urmează tratament cu cabazitaxel trebuie sfătuiți să informeze medicul înainte de a continua tratamentul dacă dezvoltă simptome de neuropatie, cum sunt durere, arsură, furnicături, amorțeli sau slăbiciune. Medicii trebuie să evalueze pacienții pentru prezența sau agravarea neuropatiei înaintea fiecărei administrări a tratamentului. Tratamentul trebuie amânat până la ameliorarea simptomelor. Doza de cabazitaxel trebuie redusă de la $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ la $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ în cazul neuropatiei periferice de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Anemie

La pacienții tratați cu cabazitaxel, a fost observată apariția anemiei (vezi pct. 4.8). Trebuie verificate valorile hemoglobinei și hematocritului înaintea tratamentului cu cabazitaxel și în cazul în care pacienții prezintă semne sau simptome de anemie sau hemoragie. Se recomandă prudență la pacienții care au valoarea hemoglobinei mai mică de $10 \text{ g}/\text{dl}$ și trebuie luate măsuri adecvate în funcție de starea clinică.

Risc de insuficiență renală

Tulburările renale au fost raportate în asociere cu sepsis, deshidratare severă determinată de diaree, vărsături și uropatie obstructivă. A fost observată insuficiența renală, incluzând cazuri cu evoluție letală. Trebuie luate măsuri adecvate pentru identificarea cauzei și pentru a trata intensiv pacienții dacă aceasta survine.

Hidratarea adecvată trebuie asigurată pe toată durata tratamentului cu cabazitaxel. Pacientul trebuie sfătuit să raporteze imediat orice modificare semnificativă a volumului urinar zilnic. Creatinina serică trebuie măsurată la momentul inițial, cu fiecare hemoleucogramă și ori de câte ori pacientul raportează o modificare a eliminării urinare. Tratamentul cu cabazitaxel trebuie întrerupt în cazul oricărei degradări a funcției renale până la insuficiență renală de grad ≥ 3 conform CCTEA 4.0.

Tulburări respiratorii

Au fost raportate penumonie/pneumonie interstițială și pneumopatie interstițială, care se pot asocia cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Dacă apar simptome pulmonare noi sau dacă cele existente se agravează, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, investigați prompt și tratați corespunzător. Se recomandă întreruperea terapiei cu cabazitaxel până la stabilirea diagnosticului. Aplicarea precoce a măsurilor de susținere poate ajuta la ameliorarea afecțiunii. Trebuie evaluat cu atenție beneficiul reluării tratamentului cu cabazitaxel.

Risc de aritmii

Au fost raportate aritmii, cel mai frecvent tahicardie și fibrilație atrială (vezi pct. 4.8).

Vârstnici

Persoanele vârstnice (≥ 65 ani) pot fi mai susceptibile la a prezenta anumite reacții adverse, incluzând neutropenie și neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Tratamentul cu JEVTANA este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale $> 3 \times$ LSVN) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 și $\leq 1,5 \times$ LSVN sau valoarea AST $> 1,5 \times$ LSVN), trebuie scăzută doza (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Interacțiuni

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece aceștia pot crește concentrațiile plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.5). Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avute în vedere supravegherea atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate și scăderea dozei de cabazitaxel (vezi pct. 4.2 și 4.5). Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece aceștia pot scădea concentrațiile plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține 573 mg alcool etilic (etanol) în fiecare flacon cu solvent. Cantitatea per doză din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 11 ml de bere sau 5 ml de vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri speciale de precauție la grupele de pacienți cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice, epilepsie sau pacienții cu antecedente personale de etilism.

Măsuri contraceptive

Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încetarea tratamentului cu cabazitaxel (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au demonstrat că metabolizarea cabazitaxelului are loc în principal pe calea CYP3A (80% - 90%) (vezi pct. 5.2).

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea repetată de ketoconazol (în doză de 400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A, a determinat scăderea cu 20% a clearance-ului cabazitaxelului, corespunzătoare unei creșteri cu 25% a ASC. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir,

saquinavir, telitromicină, voriconazol) trebuie evitată, deoarece poate apărea creșterea concentrațiilor plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă de aprepitant, un inhibitor moderat al CYP3A, nu a avut niciun efect asupra clearance-ului cabazitaxelului.

Inductori CYP3A

Administrarea repetată de rifampicină (în doză de 600 mg o dată pe zi), un inductor puternic al CYP3A, a determinat creșterea cu 21% a clearance-ului cabazitaxelului, corespunzătoare unei scăderi cu 17% a ASC. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital) trebuie evitată, deoarece poate apărea scăderea concentrațiilor plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.4). În plus, pacienții trebuie să evite administrarea de preparate din plante medicinale care conțin sunătoare.

OATP1B1

De asemenea, pentru cabazitaxel s-a demonstrat că inhibă *in vitro* proteinele transportoare ale polipeptidelor transportoare de anioni organici OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides*). Riscul de interacțiuni cu substraturile OATP1B1 (de exemplu cu statine, valsartan, repaglinidă) este posibil, mai ales pe durata perfuziei intravenoase (1 oră) și până la 20 de minute după încetarea perfuziei. Înainte de a se administra substraturi ale OATP1B1, se recomandă respectarea unui interval de timp cu durata de 12 ore înainte de administrarea perfuziei și de cel puțin 3 ore după încetarea perfuziei.

Vaccinări

Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate la pacienții cu imunitate compromisă determinată de medicamentele chimioterapice poate determina infecții grave sau letale. Vaccinarea cu vaccin viu atenuat trebuie evitată la pacienții cărora li se administrează cabazitaxel. Se pot administra vaccinuri care conțin microorganisme inactivate sau germeni omorâți; cu toate acestea, răspunsul la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Măsuri contraceptive

Din cauza riscului genotoxic al cabazitaxelului (vezi pct. 5.3), bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încetarea tratamentului cu cabazitaxel.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea cabazitaxelului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze materno-toxice (vezi pct. 5.3) și traversarea barierei placentare de către cabazitaxel (vezi pct. 5.3). În cazul gravidelor expuse, similar altor medicamente citotoxice, cabazitaxelul poate avea efecte nocive la făt.

Tratamentul cu cabazitaxel nu se recomandă la femei.

Alăptarea

Datele de farmacocinetică disponibile la animale au evidențiat excreția cabazitaxelului și a metaboliților săi în lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că administrarea cabazitaxelului afectează sistemul reproducător la masculii de șobolan și câine, fără niciun efect funcțional asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, ținând cont de activitatea farmacologică a taxanilor, de potențialul lor genotoxic printr-un mecanism aneugen și de efectul câtorva compuși din această clasă asupra fertilității în studiile la animale, efectul asupra fertilității masculine nu poate fi exclus la om.

Bărbaților tratați cu cabazitaxel li se recomandă să ceară sfatul cu privire la conservarea spermei înainte de începerea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cabazitaxelul are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece poate provoca fatigabilitate și amețeli. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă aceste reacții adverse pe parcursul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării JEV TANA în asociere cu prednison sau prednisolon a fost evaluată în cadrul a 3 studii controlate, deschise, randomizate (TROPIC, PROSELICA și CARD), la un total de 1092 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care au fost tratați cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m² o dată la 3 săptămâni. Pacienții au fost tratați cu un număr median de 6 până la 7 cicluri de cabazitaxel.

Incidențele din analiza datelor cumulate provenite din cadrul acestor 3 studii sunt prezentate mai jos, precum și în lista sub formă de tabel.

Cele mai frecvente reacții adverse din toate gradele de severitate au fost anemie (99,0%), leucopenie (93,0%), neutropenie (87,9%), trombocitopenie (41,1%), diaree (42,1%), fatigabilitate (25,0%) și astenie (15,4%). Cele mai frecvente reacții adverse de grad ≥ 3 , care au apărut la cel puțin 5% dintre pacienți, au fost neutropenie (73,1%), leucopenie (59,5%), anemie (12,0%), neutropenie febrilă (8,0%) și diaree (4,7%).

Întreruperea tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse a survenit cu frecvențe similare în cele 3 studii (18,3% în TROPIC, 19,5% în PROSELICA și 19,8% în CARD) la pacienții tratați cu cabazitaxel. Cea mai frecventă reacție adversă ($> 1,0\%$) care a determinat întreruperea tratamentului cu cabazitaxel au fost hematuria, fatigabilitatea și neutropenia.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul 2 conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvențe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Intensitatea reacțiilor adverse este clasificată conform CCTEA 4.0 (grad $\geq 3 = G \geq 3$). Frecvențele se referă la toate gradele și sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse și modificări hematologice raportate la cabazitaxel administrat în asociere cu prednison sau prednisolon provenite din analiza datelor cumulate (n=1092)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Infecții și infestări	Infecție neutropenică/sepsis *		48 (4,4)		42 (3,8)
	Șoc septic			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulită			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infecții ale tractului urinar		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripă		22 (2,0)		0

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele n (%)			Grad ≥3 n (%)
		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
	Cistită		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infecții ale căilor respiratorii superioare		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidoză		11 (1,0)		1 (<0,1)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemie ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenie ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenie ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenie febrilă		87 (8,0)		87 (8,0)
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate			7 (0,6)	0
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	192 (17,6)			11 (1,0)
	Deshidratare		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglicemie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipopotasemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Tulburări psihice	Insomnie		45 (4,1)		0
	Anxietate		13 (1,2)		0
	Stare confuzională		12 (1,1)		2 (0,2)
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie		64 (5,9)		0
	Tulburări ale gustului		56 (5,1)		0
	Neuropatie periferică		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatie senzitivă periferică		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatie			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezie		46 (4,2)		0
	Hipoestezie		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Amețeli		63 (5,8)		0
	Cefalee		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargie		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Sciatică			9 (0,8)	1 (<0,1)
Tulburări oculare	Conjunctivită		11 (1,0)		0
	Hipersecreție lacrimală		22 (2,0)		0
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus			7 (0,6)	0
	Vertij		15 (1,4)		1 (<0,1)
Tulburări cardiace*	Fibrilație atrială		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahicardie		11 (1,0)		1 (<0,1)
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială		38 (3,5)		5 (0,5)
	Tromboză venoasă profundă		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensiune arterială		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hipotensiune arterială ortostatică			6 (0,5)	1 (<0,1)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
	Bufeuri		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Eritem facial tranzitoriu			9 (0,8)	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tuse		79 (7,2)		0
	Durere orofaringiană		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolie pulmonară		30 (2,7)		23 (2,1)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	460 (42,1)			51 (4,7)
	Greață	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vărsături	207 (19,0)			14 (1,3)
	Constipație	202 (18,5)			8 (0,7)
	Durere abdominală		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsie		53 (4,9)		0
	Durere abdominală superioară		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroizi		22 (2,0)		0
	Boală de reflux gastro-esofagian		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Hemoragie rectală		14 (1,3)		4 (0,4)
	Xerostomie		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensie abdominală		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatită		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrită			10 (0,9)	0
	Colită*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforație gastro-intestinală			3 (0,3)	1 (<0,1)
Hemoragie gastro-intestinală			2 (0,2)	1 (<0,1)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie		80 (7,3)		0
	Xerodermie		23 (2,1)		0
	Eritem			8 (0,7)	0
	Afectare a unghiilor		18 (1,6)		0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Durere la nivelul extremităților		76 (7,0)		9 (0,8)
	Spasme musculare		51 (4,7)		0
	Mialgie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Dureri toracice musculo-scheletice		34 (3,1)		3 (0,3)
	Slăbiciune musculară		31 (2,8)		1 (0,2)
	Dureri în flanc		17 (1,6)		5 (0,5)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele n (%)			Grad ≥3 n (%)
		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală acută		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuficiență renală			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disurie		52 (4,8)		0
	Colică renală		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematurie	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polachiurie		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefroză		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retenție urinară		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinență urinară		22 (2,0)		0
	Obstrucție ureterală			8 (0,7)	6 (0,5)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Dureri pelvine		20 (1,8)		5 (0,5)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenie	227 (20,8)			32 (2,9)
	Febră		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edeme periferice		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamație la nivelul mucoaselor		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Durere		36 (3,3)		7 (0,6)
	Durere toracică		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edeme			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Frisoane		12 (1,1)		0
	Stare generală de rău		21 (1,9)		0
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		81 (7,4)		0
	Valoare crescută a aspartat aminotransferazei		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Valori crescute ale transaminazelor serice			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a pe baza valorilor de laborator

* a se vedea punctul detaliat mai jos

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenie și evenimente clinice asociate

S-a arătat că utilizarea G-CSF limitează incidența și severitatea neutropeniei (vezi pct. 4.2 și 4.4). Incidența neutropeniei de grad ≥3, pe baza datelor de laborator, a variat în funcție de utilizarea G-CSF între 44,7% și 76,7%, cu cea mai mică incidență raportată atunci când s-a efectuat profilaxia cu G-CSF. În mod similar, incidența neutropeniei febrile de grad ≥3 a variat între 3,2% și 8,6%. Complicațiile neutropenice (inclusiv neutropenia febrilă, infecțiile neutropenice/sepsisul și colita neutropenică), care în unele cazuri au avut evoluție letală, au fost raportate la 4,0% dintre pacienți atunci când s-a utilizat profilaxia primară cu G-CSF și la 12,8% dintre pacienți în celelalte situații.

Tulburări cardiace și aritmii

În analiza datelor cumulate, evenimentele cardiace au fost raportate la 5,5% din pacienți, dintre care 1,1% au prezentat aritmii de grad ≥ 3 . Incidența tahicardiei la cabazitaxel a fost de 1,0%, dintre care mai puțin de 0,1% au fost de grad ≥ 3 . Incidența fibrilației atriale a fost 1,3%. Evenimentele de insuficiență cardiacă au fost raportate la 2 pacienți (0,2%), dintre care unul a avut evoluție letală. Fibrilația ventriculară letală a fost raportată la 1 pacient (0,3%), iar stopul cardiac la 3 pacienți (0,5%). Niciunul dintre evenimente nu a fost considerat de către investigator ca fiind corelat cu medicamentul.

Hematurie

În analiza datelor cumulate, frecvența hematuriei de toate gradele a fost 18,8% pentru doza de 25 mg/m² (vezi pct. 5.1). În aproximativ jumătate din cazuri au fost identificate cauze multiple și greu disociabile, atunci când au fost documentate, cum sunt progresia bolii, utilizarea mijloacelor tehnice în tratament sau diagnosticare, infecțiile sau tratamentul cu anticoagulante/AINS/acid acetilsalicilic.

Alte modificări de laborator

În analiza datelor cumulate, incidența anemiei de grad ≥ 3 , valorilor crescute ale AST, ALT și bilirubinemiei pe baza modificărilor de laborator a fost de 12,0%, 1,3%, 1,0% și, respectiv, 0,5%.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost observate colită (inclusiv enterocolită și enterocolită neutropenică) și gastrită. De asemenea, au fost raportate hemoragie gastro-intestinală, perforație gastro-intestinală și ileus (ocluzie intestinală) (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii

Au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) cazuri de pneumonie/pneumonită interstițială și pneumopatie interstițială, uneori letale (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cistita determinată de fenomenul de reactivare a efectului iradierii, inclusiv cistita hemoragică, au fost raportate mai puțin frecvent.

Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2

Alte grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Dintre cei 1092 pacienți tratați cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m² în studiile pentru cancerul de prostată, 755 pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau peste, incluzând 238 pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

Următoarele reacții adverse non-hematologice au fost raportate la frecvențe cu $\geq 5\%$ mai mari la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri: fatigabilitate (33,5% față de 23,7%), astenie (23,7% față de 14,2%), constipație (20,4% față de 14,2%) și, respectiv, dispnee (10,3% față de 5,6%). Neutropenia (90,9% față de 81,2%) și trombocitopenia (48,8% față de 36,1%) au fost, de asemenea, cu 5% mai frecvente la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare, comparativ cu pacienții mai tineri. Neutropenia și neutropenia febrilă de grad ≥ 3 au fost raportate cu cea mai mare diferență între frecvențe dintre cele două grupe de vârstă (respectiv cu 14% și 4% mai mari la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, comparativ cu pacienții < 65 de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru cabazitaxel. Complicațiile posibile ale supradozajului ar putea consta în exacerbarea reacțiilor adverse, cum sunt supresia măduvei osoase și tulburările gastro-intestinale. În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată și trebuie atent monitorizat. Pacienților trebuie să li se administreze terapie cu G-CSF cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. Se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, taxani, codul ATC: L01CD04

Mecanism de acțiune

Cabazitaxelul este un medicament antineoplazic care acționează prin perturbarea rețelei microtubulare a celulelor. Cabazitaxelul se leagă de tubulină și facilitează asamblarea tubulinei în microtubuli, simultan inhibând dezasamblarea lor. Aceasta duce la stabilizarea microtubulilor, determinând inhibarea funcțiilor mitotice și a interfezei celulare.

Efecte farmacodinamice

Cabazitaxelul a demonstrat un spectru larg al activității antitumorale împotriva tumorilor umane avansate xenotransplantate la șoareci. Cabazitaxelul este activ în tumorile sensibile la docetaxel. În plus, cabazitaxelul a demonstrat activitate în modelele tumorale insensibile la chimioterapie, incluzând docetaxel.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța JEV TANA administrat în asociere cu prednison sau prednisolon au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, multicentric, internațional, deschis, randomizat (studiu EFC6193), care a inclus pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior cu scheme terapeutice care conțin docetaxel.

Supraviețuirea globală (SG) a fost criteriul final principal de eficacitate al studiului.

Criteriile de evaluare secundare au inclus supraviețuirea fără progresie a bolii [SFP (definită ca perioada de timp de la randomizare până la progresia tumorii, progresia antigenului prostatic specific (PSA), progresia durerii sau decesul de orice cauză, oricare a survenit primul)], rata răspunsului tumoral pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)), progresia PSA (definită ca o creștere cu $\geq 25\%$ a PSA la pacienții non-responsivi sau $>50\%$ la pacienții responsivi), răspunsul PSA (scăderea concentrațiilor serice ale PSA cu cel puțin 50%), progresia durerii [evaluată utilizând scala intensității durerii prezente (IDP) din chestionarul McGill-Melzack și scorul analgeziei (SA)] și răspunsul la durere (definit ca o reducere mai mare cu 2 puncte față de mediana valorii inițiale a IDP, fără creșterea concomitentă a SA sau reducerea cu $\geq 50\%$ în utilizarea analgezicelor față de valoarea medie inițială a SA, fără o creștere concomitentă a durerii).

Un total de 755 pacienți au fost randomizați să fie tratați fie cu JEV TANA 25 mg/m² administrat pe cale intravenoasă la interval de 3 săptămâni pentru maxim 10 cicluri de tratament și cu prednison sau prednisolon 10 mg zilnic pe cale orală (n=378) sau să fie tratați cu mitoxantronă 12 mg/m² pe cale intravenoasă la interval de 3 săptămâni pentru maxim 10 cicluri de tratament și cu prednison sau prednisolon 10 mg zilnic pe cale orală (n=377).

Acest studiu a inclus pacienți cu vârsta peste 18 ani cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care prezintă fie boală cuantificabilă pe baza criteriilor RECIST, fie boală necuantificabilă, însoțită de creșterea concentrațiilor PSA sau apariția de noi leziuni, precum și status de performanță de la 0 la 2 conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Era necesar ca pacienții să prezinte

neutrofile >1500/mm³, trombocite >100000/mm³, hemoglobină >10 g/dl, creatinină <1,5 x LSVN, bilirubină totală <1 x LSVN, AST și ALT <1,5 x LSVN.

Nu au fost incluși în studiu pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni sau pacienții cu aritmii necontrolate, angină pectorală și/sau hipertensiune arterială.

Factorii demografici, incluzând vârsta, rasa și statusul de performanță ECOG (0 - 2), au fost echilibrați între brațele de tratament. În grupul tratat cu JEV TANA, media de vârstă a fost de 68 de ani, interval (46-92) iar distribuția pe rase a fost de 83,9% caucazieni, 6,9% asiatici/orientali, 5,3% subiecți de culoare și 4% alte rase.

Mediana numărului de cicluri a fost de 6 în grupul tratat cu JEV TANA și de 4 în grupul tratat cu mitoxantronă. Numărul de pacienți care au completat tratamentul din cadrul studiului (10 cicluri) a fost de 29,4% în grupul tratat cu JEV TANA respectiv, 13,5% în grupul comparator.

Supraviețuirea globală a fost semnificativ mai mare cu JEV TANA comparativ cu mitoxantronă (15,1 luni comparativ cu 12,7 luni), cu o reducere de 30% a riscului de deces comparativ cu mitoxantronă (vezi tabelul 3 și figura 1).

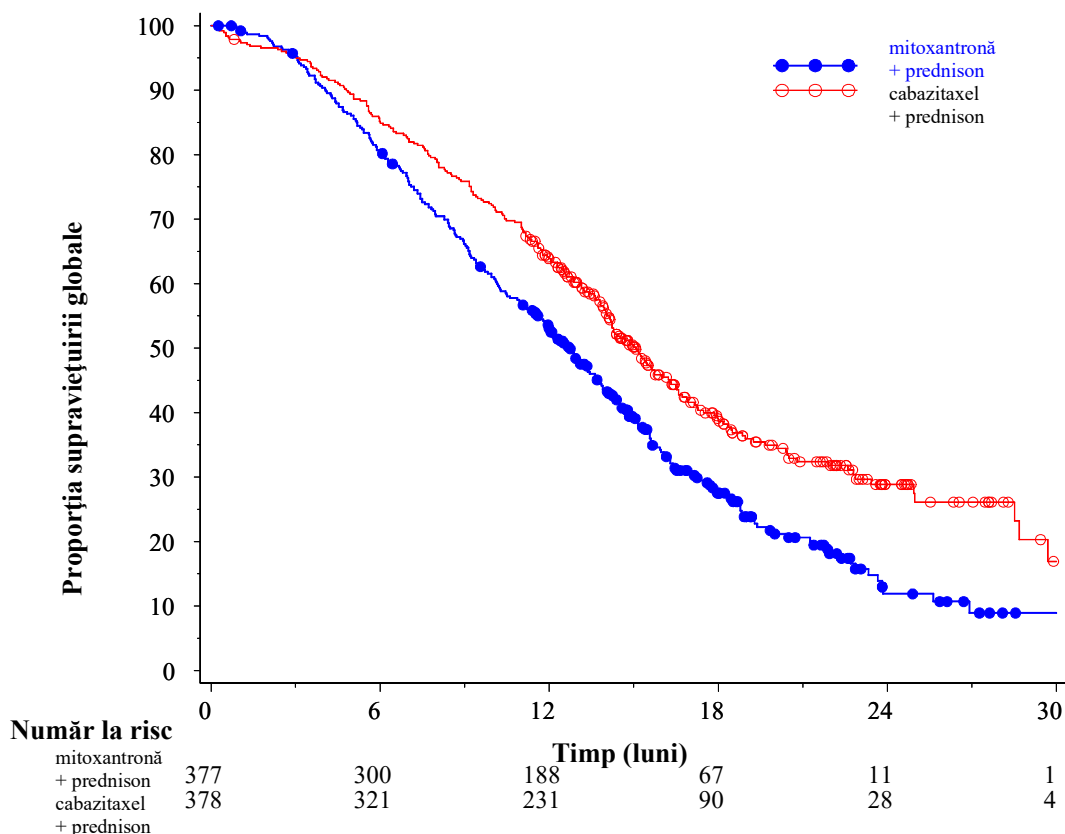
Un subgrup de 59 pacienți a fost tratat cu o doză cumulativă de docetaxel <225 mg/m² (29 pacienți în brațul tratat cu JEV TANA, 30 pacienți în brațul tratat cu mitoxantronă). Nu a existat o diferență semnificativă privind supraviețuirea globală (RR (Î 95%) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabelul 3 – Eficacitatea JEV TANA în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, în cadrul studiului EFC6193

	JEV TANA + prednison n=378	mitoxantronă + prednison n=377
Supraviețuirea globală		
Numărul pacienților decedați (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Mediana supraviețuirii (luni) (Î 95%)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Risc relativ (RR) ¹ (Î 95%)		0,70 (0,59-0,83)
Valoarea p		<0,0001

¹RR estimat utilizând modelul Cox; un risc relativ mai mic de 1 este în favoarea JEV TANA

Figura 1: curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea globală (EFC6193)



A existat o îmbunătățire a SFP în brațul tratat cu JEVTANA comparativ cu brațul tratat cu mitoxantronă - 2,8 (2,4-3,0) luni comparativ cu 1,4 (1,4-1,7), RR (Î 95%) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

A existat o rată semnificativ mai mare a răspunsului tumoral de 14,4% (Î 95%: 9,6-19,3) la pacienții din brațul tratat cu JEVTANA comparativ cu 4,4% (Î 95%: 1,6-7,2) la pacienții din brațul tratat cu mitoxantronă, $p = 0,0005$.

Criteriile de evaluare secundare privind PSA au fost pozitive în brațul tratat cu JEVTANA. A existat o progresie mediană a PSA de 6,4 luni (Î 95%: 5,1-7,3) la pacienții din brațul tratat cu JEVTANA, comparativ cu 3,1 luni (Î 95%: 2,2-4,4) în brațul tratat cu mitoxantronă, RR 0,75 luni (Î 95% 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Răspunsul PSA a fost de 39,2% la pacienții din brațul tratat cu JEVTANA (Î 95%: 33,9-44,5) comparativ cu 17,8% la pacienții din brațul tratat cu mitoxantronă (Î 95%: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele două brațe de tratament în ceea ce privește progresia durerii și răspunsul durerii.

Într-un studiu de fază III, deschis, randomizat, multinațional, multicentric, de non-inferioritate (studiul EFC11785), 1200 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior cu o schemă de tratament care conține docetaxel, au fost randomizați pentru administrarea cabazitaxel fie în doză de 25 mg/m² (n=602), fie în doză de 20 mg/m² (n=598). Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (SG).

Studiul a atins obiectivul principal, de a demonstra non-inferioritatea dozei de cabazitaxel 20 mg/m² comparativ cu doza de 25 mg/m² (vezi tabelul 4). În grupul de tratament cu doza de 25 mg/m², o proporție semnificativ statistic ($p < 0,001$) mai mare de pacienți (42,9%) a prezentat un răspuns al valorilor PSA comparativ cu grupul care a utilizat doza de 20 mg/m² (29,5%). La pacienții tratați cu doza de 20 mg/m² s-a constatat un risc semnificativ statistic mai mare al progresiei valorilor PSA

comparativ cu grupul care a utilizat doza de 25 mg/m² (RR 1,195; Î 95%: între 1,025 și 1,393). Nu a existat nicio diferență statistică în ceea ce privește celelalte criterii finale secundare de evaluare (SFP, răspunsul tumoral și răspunsul durerii la tratament, progresia tumorală și agravarea durerii, precum și cele patru subcategorii ale *Evaluării funcționale a tratamentului pentru cancer-Prostată (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P)*).

Tabelul 4 – Supraviețuirea globală în cadrul studiului EFC11785, în brațul de tratament cu cabazitaxel 25 mg/m², față de brațul de tratament cu cabazitaxel 20 mg/m² (analiza în intenție de tratament) – Criteriu final principal de evaluare a eficacității

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Supraviețuirea globală		
Număr de decese, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediana supraviețuirii (luni) (Î 95%)	13,4 (între 12,19 și 14,88)	14,5 (între 13,47 și 15,28)
Risc relativ ^a		
față de CBZ25+PRED	1,024	-
LSÎ 98,89% unidirecțional	1,184	-
LII 95% unidirecțional	0,922	-

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m², PRED=prednison/prednisolon
Î=interval de încredere, LII=limita inferioară a intervalului de încredere, LSÎ =limita superioară a intervalului de încredere

a Riscul relativ este estimat cu ajutorul modelului Cox de regresie a riscului proporțional. O valoare < 1 a riscului relativ indică un risc mai mic pentru doza de cabazitaxel 20 mg/m², față de doza de 25 mg/m².

Profilul de siguranță a cabazitaxel 25 mg/m² constat în studiul EFC11785 a fost similar din punct de vedere calitativ și cantitativ cu profilul de siguranță constat în studiul EFC6193. Studiul EFC11785 a demonstrat un profil de siguranță mai bun în cazul dozei de cabazitaxel 20 mg/m².

Tabelul 5 - Rezumatul datelor de siguranță pentru brațul de tratament cu cabazitaxel 25 mg/m² versus brațul de tratament cu cabazitaxel 20 mg/m² în studiul EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Numărul median de cicluri/ durata mediană a tratamentului	6/ 18 săptămâni	7/ 21 săptămâni
Numărul de pacienți cu scăderea dozei n (%)	De la 20 la 15 mg/m ² : 58 (10,0%) De la 15 la 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	De la 25 la 20 mg/m ² : 128 (21,5%) De la 20 la 15 mg/m ² : 19 (3,2%) De la 15 la 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Reacții adverse (toate gradele)^a (%)		
Diaree	30,7	39,8
Greață	24,5	32,1
Fatigabilitate	24,7	27,1
Hematurie	14,1	20,8
Astenie	15,3	19,7
Apetit scăzut	13,1	18,5
Vărsături	14,5	18,2
Constipație	17,6	18,0

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Dorsalgie	11,0	13,9
Neutropenie clinic manifestă	3,1	10,9
Infecție de tract urinar	6,9	10,8
Neuropatie senzitivă periferică	6,6	10,6
Disgeuzie	7,1	10,6
Reacții adverse de gradul $\geq 3^b$ (%)		
Neutropenie clinic manifestă	2,4	9,6
Neutropenie febrilă	2,1	9,2
Anomalii hematologice^c (%)		
Neutropenie de gradul ≥ 3	41,8	73,3
Anemie de gradul ≥ 3	9,9	13,7
Trombocitopenie de gradul ≥ 3	2,6	4,2

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

a Reacțiile adverse (toate gradele) care prezintă o incidență mai mare de 10%

b Reacții adverse de gradul ≥ 3 , cu o incidență mai mare de 5%

c Pe baza valorilor obținute la testele de laborator

Într-un studiu de fază IV, prospectiv, multinațional, randomizat, controlat activ și deschis (studiul LPS14201/CARD), 255 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (CPmRC), tratați anterior, indiferent de succesiune, cu o schemă de tratament care conține docetaxel și cu un medicament care țintește receptori androgenici (abirateronă sau enzalutamidă, cu progresia bolii în decurs de 12 luni de la inițierea tratamentului), au fost randomizați pentru administrarea fie a JEVTANA în doză de 25 mg/m² la interval de 3 săptămâni plus prednison/prednisolon 10 mg pe zi (n=129), fie un medicament care țintește receptori androgenici (abirateronă 1000 mg o dată pe zi plus prednison/prednisolon 5 mg de două ori pe zi sau enzalutamidă 160 mg o dată pe zi) (n=126). Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr), așa cum este definită de către *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). Criteriile finale secundare de evaluare au inclus supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii, răspunsul valorilor PSA și răspunsul tumoral.

Datele demografice și caracteristicile bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. La momentul inițial, vârsta mediană globală a fost de 70 de ani, 95% dintre pacienți au avut scor ECOG PS de 0 până la 1 și un scor median Gleason de 8. Șaizeci și unu la sută (61%) dintre pacienți au avut un tratament anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici după un tratament anterior cu docetaxel.

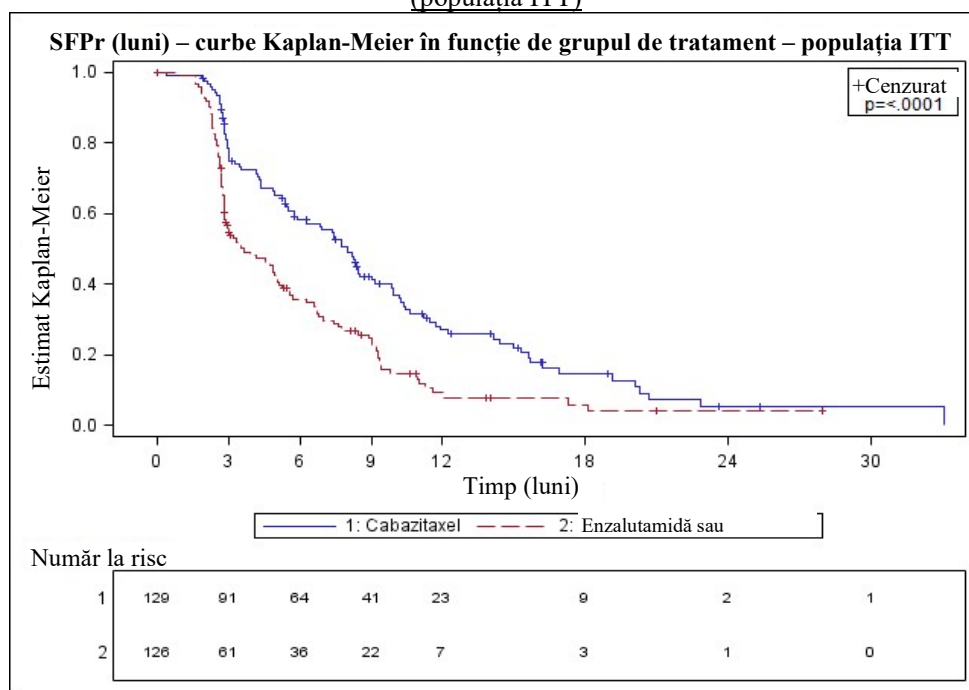
Studiul a atins criteriul final principal de evaluare: SFRr a fost semnificativ prelungită pentru JEVTANA, comparativ cu medicamentele care țintesc receptori androgenici (respectiv 8,0 luni față de 3,7), cu o scădere de 46% a riscului de progresie radiologică, comparativ cu medicamentele care țintesc receptori androgenici (vezi tabelul 6 și figura 2).

Tabelul 6 - Eficacitatea JEVANA în studiul CARD în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (analiză în intenție de tratament) – supraviețuirea fără semne de progresie radiologică (SFPr)

	JEVANA + prednison/prednisolon + G-CSF n=129	Medicament care țintește RA: Abirateronă + prednison/prednisolon sau Enzalutamidă n=126
Număr de evenimente la data limită (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
SFPr mediană (luni) (Î 95%)	8,0 (5,7 până la 9,2)	3,7 (2,8 până la 5,1)
Risc relativ (RR) (Î 95%) valoarea-p ¹	0,54 (0,40 până la 0,73) < 0,0001	

¹test log-rank stratificat, prag de semnificație statistică = 0,05

Figura 2 – Criteriu final principal de evaluare: schema Kaplan-Meier pentru SFP radiologică (populația ITT)



Semnele indică datele cenzurate.

Analizele pe subgrupe pentru SFPr pe baza factorilor de stratificare, planificate la randomizare, au evidențiat un risc relativ de 0,61 (Î 95%: 0,39 până la 0,96) la pacienții tratați anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici înainte de docetaxel și un risc relativ de 0,48 (Î 95%: 0,32 până la 0,70) la pacienții tratați anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici după docetaxel.

JEVANA a fost statistic superior comparatorilor care țintesc receptori androgenici, pentru fiecare dintre criteriile finale secundare de evaluare cheie, protejate alfa, inclusiv supraviețuirea gloală (13,6 luni în brațul cu JEVANA, comparativ cu 11,0 luni în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici, RR 0,64, Î 95%: 0,46 până la 0,89; p=0,008), supraviețuirea fără progresia bolii (4,4 luni în brațul cu JEVANA, comparativ cu 2,7 luni în brațul cu medicament care țintește receptori androgenici, RR 0,52; Î 95%: 0,40 până la 0,68), răspuns confirmat al valorilor PSA (36,3% pentru brațul cu JEVANA, comparativ cu 14,3% pentru brațul cu un medicament care țintește

receptori androgenici, $p=0,0003$) și cel mai bun răspuns tumoral (36,5% pentru brațul cu JEV TANA, comparativ cu 11,5% pentru brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici, $p=0,004$).

Profilul de siguranță al JEV TANA în doză de 25 mg/m² observat în studiul CARD a fost, în ansamblu, concordant cu cel observat în studiile TROPIC și PROSELICA (vezi pct. 4.8). Incidența evenimentelor adverse de grad ≥ 3 a fost de 53,2% în brațul cu JEV TANA, comparativ cu 46,0% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența evenimentelor adverse grave de grad ≥ 3 a fost de 31,7% în brațul cu JEV TANA, comparativ cu 37,1% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența pacienților care au avut un eveniment advers care a dus la deces a fost de 5,6% în brațul cu JEV TANA, comparativ cu 10,5% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu JEV TANA la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicația de cancer de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

JEV TANA a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază I/II, multicentric, deschis, efectuat la un total de 39 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani în partea de fază I a studiului și cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani în partea de fază II a studiului). În partea de fază II, nu a fost demonstrată eficacitatea cabazitaxelului ca monoterapie la copii și adolescenți cu gliom pontin intrinsec difuz (GPID) recurent sau refractar sau cu gliom de grad înalt (GGÎ), tratați cu doza de 30 mg/m².

5.2 Proprietăți farmacocinetice

A fost efectuată o analiză privind farmacocinetica în cadrul populației la un număr de 170 pacienți, incluzând pacienți cu tumori solide în stadii avansate ($n=69$), cancer mamar metastatic ($n=34$) și cancer de prostată metastatic ($n=67$). Acești pacienți au fost tratați cu cabazitaxel în doze de 10 - 30 mg/m² o dată pe săptămână sau la interval de 3 săptămâni.

Absorbție

După administrare pe cale intravenoasă cu durată de o oră a 25 mg/m² cabazitaxel la pacienți cu cancer de prostată metastatic ($n=67$), C_{max} a fost 226 ng/ml (Coeficient de variație (CV): 107%) și a fost atinsă la sfârșitul perfuziei intravenoase cu durată de o oră (t_{max}). Valoarea medie a ASC a fost 991 ng.ora/ml (CV: 34%).

Nu a fost observată nicio deviație a relației de proporționalitate cu doza pentru valori de 10 - 30 mg/m² la pacienți cu tumori solide în stadii avansate ($n=126$).

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) a fost 4870 l (2640 l/m² pentru un pacient cu o SC (suprafață corporală) medie de 1,84 m²).

In vitro, legarea cabazitaxelului de proteinele serice umane a fost de 89-92% și nu a fost saturabilă până la 50000 ng/ml, valoare care acoperă concentrația maximă observată în studiile clinice.

Cabazitaxelul se leagă în principal de albuminele serice umane (82,0%) și de lipoproteinele serice umane (87,9% pentru HDL, 69,8% pentru LDL și 55,8% pentru VLDL). *In vitro*, raportul între concentrațiile plasmă-sânge la om a variat între 0,90 și 0,99, indicând o distribuție egală a cabazitaxelului în sânge și plasmă.

Metabolizare

Cabazitaxelul este intens metabolizat în ficat (>95%), în principal pe calea izoenzimelor citocromului CYP3A (80% - 90%). Cabazitaxelul este principalul compus circulant din plasma umană. Șapte metaboliți au fost identificați în plasmă (incluzând 3 metaboliți activi rezultați prin O-demetilare), principalul metabolit reprezentând 5% din expunerea moleculei nemodificate. La om, aproximativ 20 metaboliți ai cabazitaxelului sunt eliminați prin urină și materiile fecale.

Pe baza studiilor *in vitro*, riscul potențial de inhibare de către cabazitaxel, la concentrații plasmatice semnificative din punct de vedere clinic, este posibil față de medicamentele care sunt în principal substrat pentru CYP3A.

Cu toate acestea, un studiu clinic efectuat cu cabazitaxel (în doză de 25 mg/m², administrată sub forma unei perfuzii intravenoase unice, cu durata de 1 oră) a arătat că nu a modificat concentrațiile plasmatice ale midazolamului, un substrat test al CYP3A. Prin urmare, pentru dozele terapeutice, administrarea la pacienți a substraturilor CYP3A în asociere cu cabazitaxelul nu este de așteptat să aibă vreun efect clinic.

Nu există niciun risc potențial de inhibare a metabolizării medicamentelor care sunt substraturi ale altor enzime CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 și 2D6) și niciun risc potențial de inducere de către cabazitaxel asupra medicamentelor care sunt substraturi ale CYP1A, CYP2C9 și CYP3A.

Cabazitaxelul nu a inhibat *in vitro* principala cale de biotransformare a warfarinei în 7-hidroxi-warfarină, cale care este mediată de CYP2C9. Prin urmare, *in vivo* nu este așteptată nicio interacțiune farmacocinetică a cabazitaxelului cu warfarina.

In vitro, cabazitaxelul nu a inhibat proteinele care determină rezistența la mai multe medicamente (Multidrug-Resistant Proteins - MRP): MRP1 și MRP2 sau transportorul de cationi organici (*Organic Cation Transporter* - OCT1). Cabazitaxelul a inhibat transportul glicoproteinei P (gpP) (digoxină, vinblastină), proteinele care determină rezistența în cancerul mamar (Breast-Cancer-Resistant-Proteins BCRP) (metotrexat) și polipeptidul transportor de anioni organici OATP1B3 (octapeptidul colecistochinină - CCK8) la concentrații de cel puțin 15 ori mai mari față de cele observate în evaluările clinice, în timp ce a inhibat transportul OATP1B1 (17-beta estradiol glucuronoconjugat) la concentrații de numai 5 ori mai mari față de cele observate în evaluările clinice. Prin urmare, riscul de interacțiune cu substraturi ale MRP, OCT1, gpP, BCRP și OATP1B3 este puțin probabil *in vivo* la doza de 25 mg/m². Riscul de interacțiune cu transportorul OATP1B1 este posibil, mai ales pe durata perfuziei intravenoase (1 oră) și până la 20 de minute după încetarea perfuziei (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea la pacienți a 25 mg/m² [¹⁴C]-cabazitaxel în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, aproximativ 80% din doza administrată a fost eliminată în decursul a 2 săptămâni. Cabazitaxelul este eliminat în principal prin materiile fecale, sub forma a numeroși metaboliți (76% din doză), în timp ce eliminarea renală a cabazitaxelului și a metaboliților reprezintă mai puțin de 4% din doză (2,3% sub forma medicamentului nemodificat în urină).

Cabazitaxelul a avut un clearance plasmatic crescut, de 48,5 l/oră (26,4 l/oră/m² pentru un pacient cu SC medie de 1,84 m²) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit, de 95 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Într-o analiza farmacocinetică a populației efectuată la 70 pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste (57 pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani și 13 pacienți cu vârsta peste 75 ani), nu a fost observat niciun efect datorat vârstei asupra farmacocineticii cabazitaxelului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea JEV TANA nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență hepatică

Cabazitaxelul este eliminat, în principal, prin metabolizare hepatică.

Un studiu dedicat, efectuat la 43 pacienți cu neoplasm și insuficiență hepatică, nu a evidențiat nicio influență a insuficienței hepatice ușoare (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 și ≤ 1,5 x LSVN sau valoarea AST > 1,5 x LSVN) sau moderate (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 și ≤ 3,0 x LSVN) asupra farmacocineticii cabazitaxelului. Doza maximă tolerată (DMT) de cabazitaxel a fost de 20 mg/m² și, respectiv, de 15 mg/m².

La 3 pacienți cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 LSVN), s-a observat o scădere cu 39% a clearance-ului, comparativ cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ceea ce indică un anumit efect al insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii cabazitaxelului. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu a fost stabilită DMT pentru cabazitaxel.

Pe baza datelor privind siguranța și tolerabilitatea, doza de cabazitaxel trebuie scăzută la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.2, 4.4). Administrarea JEV TANA este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Cabazitaxelul este eliminat în proporție mică prin rinichi (2,3% din doză). O analiză a farmacocineticii în cadrul populației efectuată la un grup de 170 pacienți care a inclus 14 pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei cuprins în intervalul 30 - 50 ml/min) și 59 pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei cuprins în intervalul 50 - 80 ml/min) a arătat că insuficiența renală ușoară până la moderată nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii cabazitaxelului. Acest fapt a fost confirmat de către un studiu de farmacocinetică comparativ, dedicat, efectuat la pacienți cu neoplasm solid, cu funcția renală normală (8 pacienți), cu insuficiență renală moderată (8 pacienți) sau cu insuficiență renală severă (9 pacienți), cărora li s-au administrat mai multe cicluri de cabazitaxel sub formă de perfuzie intravenoasă unică, în doză de până la 25 mg/m².

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la câini după administrare în doză unică, la interval de 5 zile și săptămânal, la nivele de expunere mai mici decât nivelele de expunere clinică și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost necroza arteriolară/periarteriolară a ficatului, hiperplazia canalelor biliare și/sau necroza hepatocelulară (vezi pct. 4.2).

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la șobolani în studii privind toxicitatea după doze repetate, la nivele de expunere mai mari decât nivelele de expunere clinică și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost tulburările oculare caracterizate prin edemul/degenerarea fibrei lentilelor subcapsulare. Aceste efecte au fost parțial reversibile după 8 săptămâni.

Nu au fost efectuate studii clinice cu cabazitaxel privind carcinogenitatea.

Cabazitaxelul nu a indus mutații în testul de mutație bacteriană reversibilă (Ames). Acesta nu a fost clastogen într-un test *in vitro* asupra limfocitelor umane (nicio inducere a aberației cromozomiale structurale, dar a crescut numărul celulelor poliploide) și a indus o creștere a micronucleilor în cadrul testului efectuat *in vivo* la șobolani. Aceste manifestări de genotoxicitate (printr-un mecanism aneugen) sunt inerente în raport cu activitatea farmacologică a compusului (inhibă depolimerizarea tubulinei).

Cabazitaxelul nu a afectat performanțele privind activitatea sexuală sau fertilitatea la șobolani masculi tratați. Cu toate acestea, în studiile privind toxicitatea după doze repetate, la șobolani au fost observate degenerarea veziculelor seminale și atrofia tubilor seminiferi la nivelul testiculelor, iar degenerarea testiculară (necroză minimă a epiteliului unistratificat de la nivelul epididimului) a fost observată la câini. Expunerile la animale au fost similare sau mai scăzute față de cele semnalate la subiecții umani tratați cu doze de cabazitaxel relevante din punct de vedere clinic.

Cabazitaxelul a indus toxicitate embriofetală la femelele de șobolan tratate intravenos o dată pe zi din ziua 6 până în ziua 17 de gestație, cu doze care implică toxicitate maternă care a constat în decese fetale și în greutate fetală medie scăzută asociată cu întârziere a osificării scheletului. Expunerile la animale au fost mai mici decât cele semnalate la subiecții umani tratați cu doze de cabazitaxel relevante din punct de vedere clinic. Cabazitaxelul a traversat bariera placentară la șobolani.

La șobolani, cabazitaxelul și metaboliții săi au fost excretați în laptele matern în cantitate de până la 1,5% din doza administrată pe 24 ore.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Rezultatele studiilor privind evaluarea riscului asupra mediului au indicat că utilizarea J EVTANA nu va determina un risc semnificativ asupra mediului acvatic (vezi pct. 6.6 pentru eliminarea reziduurilor medicamentului neutilizat).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Concentrat

Polisorbat 80

Acid citric

Solvent

Etanol 96%

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru prepararea și administrarea soluției perfuzabile.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După deschidere

Flacoanele cu concentrat și solvent trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluarea inițială a concentratului cu solventul

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 1 oră, la temperatura camerei (15°C-30°C). Din punct de vedere microbiologic, amestecul concentrat-solvent trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare finală în punga/flaconul de perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 8 ore, la temperatura camerei (incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de o oră) sau pentru 48 ore în condițiile păstrării la frigider (incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de o oră).

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se păstra la frigider.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după deschidere și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține un flacon cu concentrat și un flacon cu solvent:

- Concentrat: 1,5 ml concentrat în flacon din sticlă incoloră (tip I), cu capacitatea nominală de 15 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutitic de culoare gri, prevăzut cu sigiliu din aluminiu acoperit cu capac flip-off din plastic verde deschis. Fiecare flacon conține cabazitaxel 60 mg

într-un volum nominal de 1,5 ml (volum de umplere: cabazitaxel 73,2 mg/1,83 ml). Acest volum de umplere a fost stabilit în timpul dezvoltării medicamentului JEV TANA, pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării „amestecului prealabil”. Această supraumplere (exces) permite ca, după diluarea cu **întregul** conținut al flaconului de solvent furnizat pentru JEV TANA, să existe un volum extractibil de „amestec prealabil” de minimum 6 ml, conținând JEV TANA 10 mg/ml, ceea ce corespunde cantității de 60 mg pe flacon, înscrisă pe etichetă.

- Solvent: 4,5 ml solvent în flacon din sticlă incoloră (tip I) cu capacitatea nominală de 15 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutelic de culoare gri, prevăzut cu sigiliu din aluminiu de culoare aurie acoperit cu capac flip-off din plastic incolor. Fiecare flacon conține un volum nominal de 4,5 ml (volum de umplere: 5,67 ml). Acest volum de umplere a fost stabilit în timpul dezvoltării medicamentului, iar supraumplerea (excesul) permite ca, după adăugarea **întregului** conținut al flaconului cu solvent la conținutul flaconului cu concentrat JEV TANA 60 mg, să existe o concentrație a soluției „amestec prealabil” de JEV TANA de 10 mg/ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

JEV TANA trebuie preparat și administrat numai de personal instruit în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele care fac parte din personalul medical nu trebuie să manipuleze medicamentul. Similar altor medicamente antineoplazice, manipularea și prepararea soluțiilor de JEV TANA trebuie efectuată cu precauție, luând în considerare utilizarea de dispozitive de izolare, echipament personal de protecție (de exemplu mănuși) și proceduri de preparare. Dacă JEV TANA, în timpul oricărei etape a manipulării sale, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

Se diluează întotdeauna concentratul pentru soluție perfuzabilă cu **tot** solventul furnizat, înainte de introducerea în soluția pentru perfuzie.

Înainte de amestecare și diluare, citiți cu atenție și **ÎN ÎNTREGIME** acest punct. Înainte de administrare, JEV TANA necesită **DOUĂ** diluări. Respectați instrucțiunile de preparare furnizate mai jos.

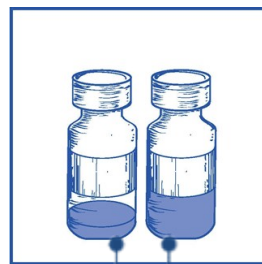
Rețineți: Atât flaconul cu concentrat JEV TANA a 60 mg/1,5 ml (volum de umplere: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml), cât și flaconul cu solvent (volum de umplere: 5,67 ml) conțin o supraumplere (un exces), pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării. Această supraumplere (exces) permite ca, după diluarea cu **ÎNTREGUL** conținut al flaconului cu solvent furnizat, să existe o soluție cu un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml.

Următorul proces de diluare în doi pași trebuie efectuat printr-o procedură aseptică pentru prepararea soluției pentru perfuzie.

Pasul 1: Diluarea inițială a concentratului pentru soluție perfuzabilă cu solventul furnizat

Pasul 1.1

Se inspectează vizual flaconul cu concentrat și flaconul cu solvent furnizat. Soluția de concentrat și solventul trebuie să fie limpezi.

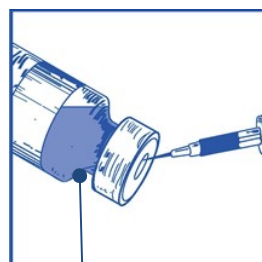


Flacon cu concentrat
(60 mg - 1,5 ml)

Flacon cu solvent

Pasul 1.2

Cu ajutorul unei seringi prevăzută cu ac, se extrage în mod aseptice **tot** solventul furnizat, răsturnând parțial flaconul.



Flacon cu solvent

Pasul 1.3

Se injectează **tot** conținutul în flaconul cu concentrat corespunzător.

Pentru a limita pe cât posibil formarea de spumă atunci când se injectează solventul, se direcționează acul spre peretele interior al flaconului cu concentrat și se injectează lent.



Amestec
concentrat-solvent
10 mg/ml

Flacon cu solvent

După reconstituire, soluția rezultată are un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml.

Pasul 1.4

Se scoate seringă și acul și se omogenizează manual amestecul, prin mișcări ușoare și repetate de răsturnare, până la obținerea unei soluții limpezi și omogene. Poate dura aproximativ 45 secunde.



Amestec concentrat-solvent
10 mg/ml

Pasul 1.5

Se lasă această soluție în repaus timp de aproximativ 5 minute și apoi se verifică dacă soluția este omogenă și limpede.

Este normal ca spuma să persiste după această perioadă de timp.



Amestec concentrat-solvent
10 mg/ml

Amestecul concentrat-solvent rezultat are un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml (volum extractibil cel puțin 6 ml). A doua diluare trebuie efectuată imediat (în decurs de 1 oră), așa cum se detaliază la pasul 2.

Pentru administrarea dozei prescrise, pot fi necesare mai mult de un flacon cu amestec concentrat-solvent.

Pasul 2: A doua diluare (finală) pentru perfuzie

Pasul 2.1

Se extrage în mod aseptice cantitatea necesară de amestec concentrat-solvent (10 mg/ml de cabazitaxel), cu o seringă gradată, prevăzută cu un ac. De exemplu o doză de 45 mg JEVTANA necesită 4,5 ml de amestec concentrat-solvent, preparat conform indicațiilor de la pasul 1.

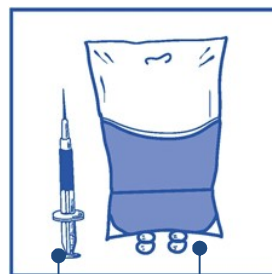
Deoarece spuma poate persista pe perețele flaconului care conține această soluție, după prepararea conform indicațiilor descrise la pasul 1, este preferabil ca acul seringii să se plaseze în mijloc atunci când se extrage soluția.



Amestec concentrat-solvent
10 mg/ml

Pasul 2.2

Se injectează într-un recipient pentru perfuzie care nu este fabricat cu PVC, care conține fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Concentrația soluției perfuzabile trebuie să fie cuprinsă între 0,10 mg/ml și 0,26 mg/ml.

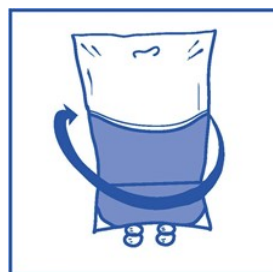


Cantitate necesară de
amestec
concentrat-solvent

Soluție de glucoză 5%
sau soluție perfuzabilă
de clorură de sodiu
9 mg/ml (0,9%)

Pasul 2.3

Se scoate seringa și se amestecă manual conținutul pungii sau flaconului de perfuzie, prin mișcări de rotație.



Pasul 2.4

Similar tuturor medicamentelor administrate parenteral, soluția perfuzabilă rezultată trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Deoarece soluția perfuzabilă este suprasaturată, poate cristaliza în timp. În acest caz, soluția nu trebuie utilizată și trebuie aruncată.



Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, perioadele de păstrare pot fi mai mari în condițiile specifice menționate la pct. 6.3.

În timpul administrării, se recomandă utilizarea unui filtru cu dimensiunea nominală a porilor de 0,22 micrometri (menționat, de asemenea, ca 0,2 micrometri) pe linia de perfuzie.

Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru prepararea și administrarea JEVTANA.

JEVTANA nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament, cu excepția celor menționate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/676/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 martie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JEVTANA 60 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă
cabazitaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml concentrat conține cabazitaxel 40 mg.
Un flacon cu 1,5 ml concentrat conține cabazitaxel 60 mg.
Flaconul cu concentrat (volum de umplere: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) și flaconul cu solvent (5,67 ml) conțin un exces, pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării. Acest exces permite ca, după **diluarea inițială cu ÎNTREGUL conținut al flaconului cu solvent**, concentrația de cabazitaxel să fie de 10 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți
Flaconul cu concentrat: polisorbit 80 și acid citric;
Flaconul cu solvent: etanol 96% și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă
1 flacon cu 1,5 ml concentrat și 1 flacon cu 4,5 ml solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Flacon destinat unei singure utilizări

ATENȚIE: Necesită diluare în doi pași. A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare pe cale intravenoasă (perfuzie) DUPĂ diluarea finală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

CITOTOXIC

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a soluției diluate.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/676/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI care conține CONCENTRAT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

JEVTANA 60 mg concentrat steril
cabazitaxel

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua cu TOT solventul furnizat.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 ml
10 mg/ml după prima diluare

6. ALTE INFORMAȚII

Soluție perfuzabilă i.v. după diluare finală (vezi prospectul)
Conține un exces.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI care conține SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

SOLVENT pentru JEVTANA

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se utiliza TOT conținutul pentru diluare (vezi prospectul).

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4,5 ml (etanol 96% și apă pentru preparate injectabile)

6. ALTE INFORMAȚII

Acest flacon conține un exces.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

JEVTANA 60 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă cabazitaxel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este JEV TANA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze JEV TANA
3. Cum să utilizați JEV TANA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează JEV TANA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este JEV TANA și pentru ce se utilizează

Numele acestui medicament este JEV TANA. Denumirea sa comună este cabazitaxel. El aparține unui grup de medicamente denumite „taxani”, utilizate pentru a trata cancerul.

JEV TANA este utilizat pentru a trata cancerul de prostată care a progresat după alt tratament chimioterapic. El acționează prin oprirea creșterii și multiplicării celulelor.

De asemenea, ca parte a tratamentului dumneavoastră, veți lua pe cale orală, în fiecare zi, un medicament corticosteroid (prednison sau prednisolon). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru informații privind acest al doilea medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze JEV TANA

Nu utilizați JEV TANA dacă

- sunteți alergic (hipersensibil) la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbitat 80 sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6),
- numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic (numărul de neutrofile mai mic sau egal cu 1500/mm³),
- aveți funcția ficatului afectată sever,
- vi s-a administrat recent sau urmează să vi se administreze un vaccin împotriva febrei galbene.

Nu trebuie să vi se administreze tratament cu JEV TANA dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra JEV TANA.

Atenționări și precauții

Înainte de fiecare administrare de JEV TANA, trebuie să vi se efectueze analize de sânge pentru a se verifica dacă aveți un număr suficient de celule sanguine, iar ficatul și rinichii dumneavoastră funcționează suficient de bine pentru a urma tratamentul cu JEV TANA.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă:

- aveți febră. În timpul tratamentului cu JEV TANA este mult mai probabil ca numărul de celule albe din sângele dumneavoastră să scadă. Medicul dumneavoastră va monitoriza rezultatele analizelor din sângele dumneavoastră și starea dumneavoastră generală pentru a identifica semne de infecție. Acesta vă poate recomanda alte medicamente pentru a menține numărul celulelor din sângele dumneavoastră. Persoanele cu număr scăzut al celulelor din sânge pot face infecții care pun viața în pericol. Cel mai precoce semn de infecție poate fi febra, prin urmare, dacă prezentați febră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- ați avut vreodată orice tip de alergie. În timpul tratamentului cu JEV TANA pot să apară reacții alergice grave.
- aveți diaree severă sau aveți diaree care durează de multă vreme, aveți senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături). Oricare dintre aceste evenimente poate determina deshidratare severă. Medicul dumneavoastră va putea considera necesar să vă trateze.
- aveți senzație de amorțeli, furnicături, arsură sau sensibilitate scăzută la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- aveți orice probleme de sângerare la nivelul intestinului sau modificări de culoare a scaunului sau dureri de stomac. Dacă sângerarea sau durerile sunt severe, medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu JEV TANA, deoarece JEV TANA poate crește riscul de sângerare sau de apariție a unor găuri în peretele intestinului.
- aveți probleme cu rinichii.
- apar îngălbenire a pielii și a ochilor, urină închisă la culoare, greață (senzație de rău) sau vărsături severe, deoarece pot fi semne sau simptome ale unor probleme cu ficatul.
- prezentați o creștere sau scădere semnificativă a volumului urinar zilnic.
- prezentați sânge în urină.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate micșora doza de JEV TANA sau poate opri tratamentul.

JEV TANA împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar, deoarece unele medicamente pot influența modul în care acționează JEV TANA sau JEV TANA poate influența modul în care acționează alte medicamente. Aceste medicamente includ următoarele:

- ketoconazol, rifampicină (pentru infecții);
- carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină (pentru convulsii);
- preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (remediu naturist pentru depresie și alte afecțiuni);
- statine (cum sunt simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina sau pravastatina) (pentru scăderea colesterolului din sângele dumneavoastră);
- valsartan (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale);

- repaglinidă (pentru tratamentul diabetului zaharat).

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra vaccinuri în timpul tratamentului cu JEV TANA.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

JEVTANA nu trebuie utilizat la femei.

Utilizați un prezervativ în timpul actului sexual dacă partenera dumneavoastră este sau ar putea rămâne gravidă. JEV TANA poate fi prezent în spermă și poate afecta fătul. Sunteți sfătuit să nu încercați să procreați în timpul tratamentului și până la 4 luni după tratament și să cereți sfatul privind conservarea spermei înainte de tratament, deoarece JEV TANA poate afecta fertilitatea la bărbați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vă puteți simți obosit sau amețit în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă acest lucru se întâmplă, nu conduceți vehicule sau folosiți orice unelte sau utilaje, înainte de a vă simți mai bine.

JEVTANA conține etanol (alcool etilic)

Acest medicament conține 573 mg alcool etilic (etanol) în fiecare flacon cu solvent. Cantitatea per doză din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 11 ml bere sau 5 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ. Dacă aveți dependență de alcool etilic, boli hepatice sau epilepsie, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați JEV TANA

Instrucțiuni de utilizare

Înainte de a utiliza JEV TANA vi se vor administra medicamente împotriva alergiilor pentru a reduce riscul de reacții alergice.

- JEV TANA vă va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală.
- JEV TANA trebuie preparat (diluât) înainte de administrare. În acest prospect sunt furnizate informații practice pentru medici, asistente medicale și farmaciști privind manipularea și administrarea JEV TANA.
- JEV TANA vă va fi administrat în spital prin picurare (perfuzie) într-o venă (administrare intravenoasă) timp de aproximativ o oră.
- De asemenea, ca parte a tratamentului dumneavoastră, veți lua un medicament corticosteroid (prednison sau prednisolon) pe cale orală, în fiecare zi.

Cât de mult și cât de des vi se va administra tratamentul

- Doza uzuală depinde de suprafața dumneavoastră corporală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m²) și va determina doza care trebuie să vi se administreze.
- În mod obișnuit, vi se va administra o perfuzie la interval de 3 săptămâni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului dumneavoastră.

Adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- febră (temperatură crescută a corpului). Aceasta este frecventă (poate apărea până la 1 din 10 persoane).
- pierdere severă a lichidelor din organism (deshidratare). Aceasta este frecventă (poate apărea la 1 din 10 persoane). Poate să apară dacă aveți diaree severă sau diaree care durează de mult timp sau febră sau dacă aveți o stare de rău (vărsături).
- dureri severe de stomac sau dureri de stomac care nu trec. Pot să apară dacă aveți o gaură la nivelul stomacului, tubului prin care trec alimentele spre stomac, intestinului subțire sau intestinului gros (perforație gastro-intestinală). Aceasta poate duce la deces.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului de celule roșii din sânge (anemie) sau celule albe din sânge (importante pentru combaterea infecțiilor)
- scădere a numărului de plachete sanguine (care determină un risc crescut de sângerare)
- pierdere a poftei de mâncare (anorexie)
- disconfort gastric, incluzând senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree sau constipație
- dureri de spate
- sânge în urină
- senzație de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie.

Frecvente (pot apărea la 1 din 10 persoane):

- modificări ale gustului
- senzație de lipsă de aer
- tuse
- durere abdominală
- cădere temporară a părului (în cele mai multe cazuri, creșterea normală a părului trebuie să se reia)
- dureri articulare
- infecții urinare
- scădere importantă a numărului celulelor albe din sânge, asociată cu febră și infecții
- senzație de amorțeală, furnicături, arsură sau sensibilitate scăzută la nivelul mâinilor și picioarelor
- amețeli
- dureri de cap
- scădere sau creștere a tensiunii arteriale
- senzație de disconfort la nivelul stomacului, arsuri în capul pieptului sau eructații (eliminarea gazelor din stomac prin cavitatea bucală)
- dureri de stomac
- hemoroizi

- spasme musculare
- urinare dureroasă sau frecventă
- incontinență urinară
- boli sau probleme de rinichi
- ulcerații la nivelul gurii sau buzelor
- infecții sau risc de infecții
- creștere a valorii zahărului din sânge
- insomnie
- stare de confuzie mintală
- senzație de anxietate
- senzație anormală sau pierdere a sensibilității sau dureri la nivelul mâinilor și picioarelor
- tulburări de echilibru
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- cheaguri de sânge la nivelul picioarelor sau în plămâni
- înroșire trecătoare a pielii feței și gâtului
- dureri la nivelul gurii sau gâtului
- sângerare la nivelul anusului
- disconfort sau durere musculară
- umflare la nivelul gleznelor sau picioarelor
- frisoane
- afectare a unghiilor (vi se modifică culoarea unghiilor, posibilitatea ca unghiile să se desprindă).

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane):

- scădere a concentrației potasiului din sânge
- zgomote în urechi
- senzație de căldură la nivelul pielii
- înroșire a pielii
- inflamație a vezicii urinare, care poate să apară atunci când vezica dumneavoastră a fost expusă anterior la tratament prin iradiere (cistită determinată de fenomenul de reactivare a efectului iradierii).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală pulmonară interstițială (inflamație a plămânilor care provoacă tuse și dificultăți la respirație).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează JEV TANA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flacoanelor după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider.

Informațiile privind condițiile de păstrare și timpul de utilizare a JEV TANA, după ce a fost diluat și este pregătit pentru utilizare, sunt descrise la punctul „Informații practice pentru medicii și profesioniștii din domeniul sănătății privind prepararea, administrarea și manipularea JEV TANA”.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține JEVTANA

Substanța activă este cabazitaxelul. Un ml concentrat conține cabazitaxel 40 mg. Un flacon cu concentrat conține cabazitaxel 60 mg.

Celelalte componente sunt polisorbitat 80 și acid citric în concentrat, etanol 96% și apă pentru preparate injectabile în solvent (vezi pct. 2, „JEVTANA conține etanol (alcool etilic)”).

Rețineți: Atât flaconul cu concentrat JEVTANA a 60 mg/1,5 ml (volum de umplere: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml), cât și flaconul cu solvent (volum de umplere: 5,67 ml) conțin o supraumplere (un exces), pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării. Această supraumplere (exces) permite ca, după diluarea cu **ÎNTREGUL** conținut al flaconului cu solvent furnizat, să existe o soluție cu un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml.

Cum arată JEVTANA și conținutul ambalajului

JEVTANA se prezintă sub formă de concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Concentratul este o soluție limpede, de culoare galbenă până la galben-maroniu, uleioasă. Solventul este o soluție limpede și incoloră.

Fiecare cutie JEVTANA conține:

- Un flacon destinat unei singure utilizări, din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc de culoare gri, prevăzut cu sigiliu din aluminiu acoperit cu capac flip-off din plastic de culoare verde deschis, conținând 1,5 ml (volum nominal) concentrat.
- Un flacon destinat unei singure utilizări, din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc de culoare gri, prevăzut cu sigiliu din aluminiu de culoare aurie acoperit cu capac flip-off din plastic incolor, conținând 4,5 ml (volum nominal) solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

INFORMAȚII PRACTICE PENTRU MEDICII ȘI PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII PRIVIND PREPARAREA, ADMINISTRAREA ȘI MANIPULAREA JEV TANA 60 mg CONCENTRAT ȘI SOLVENT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Aceste informații completează punctele 3 și 5 pentru utilizator.

Este important să citiți întregul conținut al acestei proceduri înainte de prepararea soluției perfuzabile.

Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor utilizate pentru diluare.

Perioada de valabilitate și precauții speciale pentru păstrare

Pentru cutia cu JEV TANA 60 mg concentrat și solvent

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se păstra la frigider.

După deschidere

Flacoanele cu concentrat și solvent trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Din punct de vedere microbiologic, procesul de diluare în doi pași trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice (vezi mai jos „Precauții privind prepararea și administrarea”).

După diluarea inițială a concentratului JEV TANA 60 mg cu **întregul** conținut al flaconului cu solvent, stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru 1 oră, la temperatura camerei.

După diluarea finală în punga/flaconul de perfuzie

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru o perioadă de 8 ore, la temperatura camerei (15°C - 30°C), incluzând timpul de 1 oră alocat administrării perfuziei i.v. și pentru 48 ore la frigider, incluzând timpul de 1 oră alocat administrării perfuziei i.v.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

Precauții privind prepararea și administrarea

Ca și în cazul altor medicamente antineoplazice, manipularea și prepararea soluției JEV TANA trebuie efectuată cu prudență, luând în considerare utilizarea unor dispozitive de izolare, echipamentul personal de protecție (de exemplu mănuși) și procedurile de preparare.

Dacă JEV TANA, în timpul oricărei etape a manipulării sale, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

JEV TANA trebuie preparat și administrat numai de personal instruit în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele care fac parte din personalul medical nu trebuie să îl manipuleze.

Se diluează întotdeauna concentratul pentru soluție perfuzabilă cu **tot** solventul furnizat, înainte de introducerea în soluția pentru perfuzie.

Etapele preparării

Înainte de amestecare și diluare, citiți cu atenție și **ÎN ÎNTREGIME** acest punct. Înainte de administrare, JEVTANA necesită **DOUĂ** diluări. Respectați instrucțiunile de preparare furnizate mai jos.

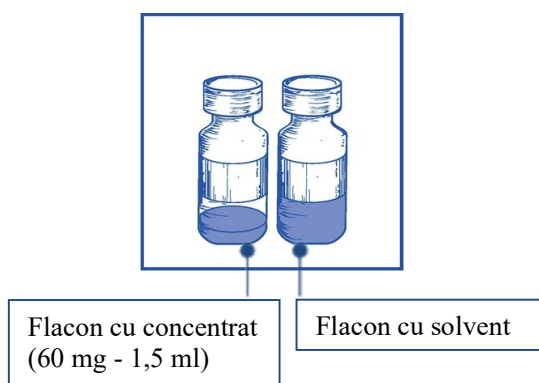
Rețineți: Atât flaconul cu concentrat JEVTANA a 60 mg/1,5 ml (volum de umplere: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml), cât și flaconul cu solvent (volum de umplere: 5,67 ml) conțin o supraumplere (un exces), pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării. Această supraumplere (exces) permite ca, după diluarea cu **ÎNTREGUL** conținut al flaconului cu solvent furnizat, să existe o soluție cu un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml.

Următorul proces de diluare în doi pași trebuie efectuat printr-o procedură aseptică pentru prepararea soluției pentru perfuzie.

Pasul 1: Diluarea inițială a concentratului pentru soluție perfuzabilă cu solventul furnizat

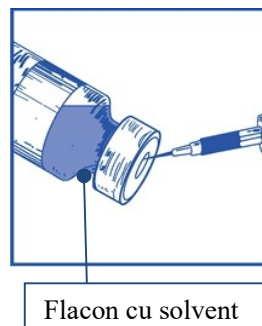
Pasul 1.1

Inspectați vizual flaconul cu concentrat și flaconul cu solvent furnizat. Soluția de concentrat și solventul trebuie să fie limpezi.



Pasul 1.2

Cu ajutorul unei seringi prevăzută cu ac, extrageți în mod aseptic **tot** solventul furnizat, răsturnând parțial flaconul.

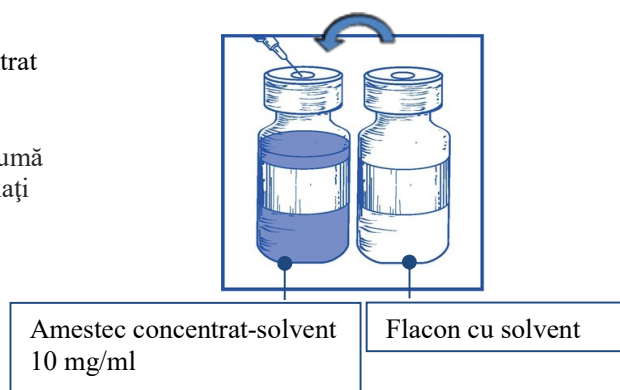


Pasul 1.3

Injectați **tot** conținutul în flaconul cu concentrat corespunzător.

Pentru a limita pe cât posibil formarea de spumă atunci când se injectează solventul, direcționați acul spre peretele interior al flaconului cu concentrat și injectați lent.

După reconstituire, soluția rezultată are un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml.



Pasul 1.4

Scoateți seringa și acul și omogenizați manual amestecul, prin mișcări ușoare și repetate de răsturnare, până la obținerea unei soluții limpezi și omogene. Poate dura aproximativ 45 secunde.



Amestec concentrat-solvent
10 mg/ml

Pasul 1.5

Lăsați această soluție în repaus timp de aproximativ 5 minute și apoi verificați dacă soluția este omogenă și limpede.

Este normal ca spuma să persiste după această perioadă de timp.



Amestec concentrat-solvent
10 mg/ml

Amestecul concentrat-solvent rezultat are un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml (volum extractibil cel puțin 6 ml). A doua diluare trebuie efectuată imediat (în decurs de 1 oră), așa cum se detaliază la pasul 2.

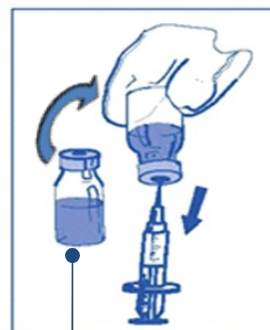
Pentru administrarea dozei prescrise, pot fi necesare mai mult de un flacon cu amestec concentrat-solvent.

Pasul 2: A doua diluare (finală) pentru perfuzie

Pasul 2.1

Extrageți în mod aseptik cantitatea necesară de amestec concentrat-solvent (10 mg/ml de cabazitaxel), cu o seringă gradată, prevăzută cu un ac. De exemplu o doză de 45 mg JEVTANA necesită 4,5 ml de amestec concentrat-solvent, preparat conform indicațiilor de la pasul 1.

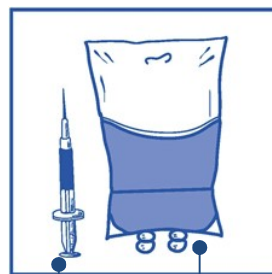
Deoarece spuma poate persista pe peretele flaconului care conține această soluție, după prepararea conform indicațiilor descrise la pasul 1, este preferabil ca acul seringii să se plaseze în mijloc atunci când se extrage soluția.



Amestec concentrat-solvent
10 mg/ml

Pasul 2.2

Injectați într-un recipient pentru perfuzie care nu este fabricat cu PVC, care conține fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Concentrația soluției perfuzabile trebuie să fie cuprinsă între 0,10 mg/ml și 0,26 mg/ml.

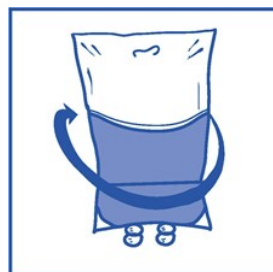


Cantitate necesară de amestec concentrat-solvent

Soluție de glucoză 5% sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Pasul 2.3

Scoateți seringă și amestecați manual conținutul pungii sau flaconului de perfuzie, prin mișcări de rotație.



Pasul 2.4

Similar tuturor medicamentelor administrate parenteral, soluția perfuzabilă rezultată trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Deoarece soluția perfuzabilă este suprasaturată, poate cristaliza în timp. În acest caz, soluția nu trebuie utilizată și trebuie aruncată.



Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, perioadele de păstrare pot fi mai mari în condițiile specifice menționate mai sus, la punctul **Perioada de valabilitate și precauții speciale pentru păstrare**.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Mod de administrare

JEVTANA se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră.

În timpul administrării, se recomandă utilizarea unui filtru cu dimensiunea nominală a porilor de 0,22 micrometri (menționat, de asemenea, ca 0,2 micrometri) pe linia de perfuzie.

Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru prepararea și administrarea JEVANA.