

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Jevtana 60 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 40 mg kabazitaxelu.

Jedna injekčná liekovka s 1,5 ml (nominálny objem) koncentráту obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Po počiatočnom zriedení s celkovým množstvom rozpúšťadla obsahuje jeden ml roztoku 10 mg kabazitaxelu.

Poznámka: Obe injekčné liekovky Jevtany 60 mg/1,5 ml, injekčná liekovka koncentrátu (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml) a injekčná liekovka rozpúšťadla (plniaci objem: 5,67 ml), obsahujú preplnenie na kompenzáciu straty roztoku počas prípravy. Toto preplnenie zaručuje, že po zriedení CELÝM obsahom priloženého rozpúšťadla vznikne roztok obsahujúci 10 mg/ml kabazitaxelu.

### Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka rozpúšťadla obsahuje 573,3 mg etanolu 96 %.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, žltý až žltohnedý olejový roztok.

Rozpúšťadlo je číry a bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Jevtana v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom je indikovaná na liečbu dospelým pacientom s metastatickým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečenia režimom obsahujúcim docetaxel (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie Jevtany sa má obmedziť na jednotky špecializované na podávanie cytostatík a má sa podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorovej chemoterapie.

K dispozícii musia byť prostriedky a zariadenie na liečbu závažných hypersenzitívnych reakcií ako hypotenzia a bronchospazmus (pozri časť 4.4).

### Premedikácia

Na zmiernenie rizika a závažnosti hypersenzitívnych reakcií sa musí vykonať minimálne 30 minút pred každým podaním Jevtany odporúčaný premedikačný režim s nasledujúcimi intravenóznymi liekmi:

- antihistaminikum (dexchlorfeniramín 5 mg alebo difenhydramín 25 mg alebo ich ekvivalenty),
- kortikosteroid (dexametazón 8 mg alebo jeho ekvivalent) a
- H<sub>2</sub> antagonista (ranitidín alebo jeho ekvivalent) (pozri časť 4.4).

Odporúča sa antiemetická profylaxia a podľa potreby sa môže podávať perorálne alebo intravenózne.

Počas liečby je nutné zabezpečiť primeranú hydratáciu pacienta, aby sa predišlo komplikáciám ako je renálne zlyhanie.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Jevtany je 25 mg/m<sup>2</sup> podávaná v 1-hodinovej intravenózne infúzii každé 3 týždne v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 10 mg podávaným denne perorálne počas celého trvania liečby.

#### Úpravy dávky

Ak sa u pacienta vyskytnú nasledujúce nežiaduce účinky, dávka sa musí upraviť (stupnica podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabuľka 1 – Odporúčané úpravy dávky kvôli nežiaducim účinkom u pacientov liečených kabazitaxelom

| Nežiaduce reakcie                                                                                                  | Úprava dávky                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prolongovaná neutropénia stupňa $\geq 3$ (dlhšie ako 1 týždeň) napriek primeranej liečbe vrátane G-CSF             | Odložte liečbu pokiaľ počet neutrofilov nebude $>1500$ buniek/mm <sup>3</sup> , potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .                                           |
| Febrilná neutropénia alebo neutropenická infekcia                                                                  | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší alebo nevylieči a pokiaľ počet neutrofilov nebude $>1500$ buniek/mm <sup>3</sup> , potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> . |
| Hnačka stupňa $\geq 3$ alebo pretrvávajúca hnačka napriek primeranej liečbe vrátane náhrady tekutín a elektrolytov | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší alebo nevylieči, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .                                                                   |
| Periférna neuropatia stupňa $\geq 2$                                                                               | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .                                                                                   |

Ak sa u pacientov vyskytne akýkoľvek z týchto nežiaducich účinkov pri dávke 20 mg/m<sup>2</sup>, je potrebné zvážiť ďalšiu redukciiu dávky na 15 mg/m<sup>2</sup> alebo ukončenie liečby Jevtanou. Údaje u pacientov s dávkou menšou ako 20 mg/m<sup>2</sup> sú obmedzené.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Kabazitaxel je extenzívne metabolizovaný v pečeni. Pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín  $>1$  až  $\leq 1,5$ -krát horná hranica normy (ULN) alebo aspartátaminotransferáza (AST)  $>1,5$ -krát ULN) sa má dávka kabazitaxelu znížiť na 20 mg/m<sup>2</sup>. Kabazitaxel sa má podávať pacientom s miernou poruchou funkcie pečene s opatrnosťou a za starostlivého sledovania bezpečnosti.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene (celkový bilirubín  $>1,5$  až  $\leq 3$ -krát ULN) bola maximálna tolerovaná dávka (MTD) 15 mg/m<sup>2</sup>. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých sa predpokladá liečba kabazitaxelom, dávka nesmie presiahnuť 15 mg/m<sup>2</sup>. Avšak k dispozícii sú iba obmedzené údaje o účinnosti tejto dávky.

Kabazitaxel sa nemá podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín  $>3$ -krát ULN) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Kabazitaxel sa vylučuje obličkami iba minimálne. U pacientov s poruchou funkcie obličiek bez potreby hemodialýzy nie je nutná žiadna úprava dávky. Pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu (CL<sub>CR</sub>)  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) by podľa ich stavu a obmedzeného množstva dostupných údajov mali byť liečení s opatrnosťou a počas liečby pozorne sledovaní (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Starší pacienti*

Pri používaní kabazitaxelu u starších pacientov sa neodporúčajú špecifické úpravy dávky (pozri tiež časti 4.4, 4.8 a 5.2).

### *Súbežné užívanie iných liekov*

Je potrebné zabrániť súbežnému používaniu liekov, ktoré sú silnými induktormi alebo silnými inhibítormi CYP3A. Ak je však potrebné pacientom podávať súbežne silný CYP3A inhibítor, musí sa zvážiť 25 % zníženie dávky kabazitaxelu (pozri časti 4.4 a 4.5).

### *Pediatrická populácia*

Použitie Jevtany sa netýka pediatrickej populácie.

Bezpečnosť a účinnosť Jevtany u detí a dospelých vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená (pozri časť 5.1).

### Spôsob podávania

Jevtana je na intravenózne použitie.

Pokyny na prípravu a podanie lieku, pozri časť 6.6.

Nesmú sa používať PVC infúzne vaky a polyuretánové infúzne súpravy.

Jevtana sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na kabazitaxel, na iné taxány, na polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Počet neutrofilov menej ako 1500/mm<sup>3</sup>.
- Ťažká porucha funkcie pečene (celkový bilirubín >3-krát ULN).
- Súbežná vakcinácia vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Hypersenzitívne reakcie

Pred začatím liečby infúznym roztokom kabazitaxelu musia byť všetci pacienti premedikovaní (pozri časť 4.2).

Pacienti musia byť pozorne sledovaní pre hypersenzitívne reakcie predovšetkým počas prvej a druhej infúzie. Hypersenzitívne reakcie sa môžu objaviť v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie kabazitaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky a zariadenia na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Môžu sa vyskytnúť závažné reakcie a môžu zahŕňať generalizovaný erytém/vyrážku, hypotenziu, bronchospazmus. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú okamžité ukončenie liečby kabazitaxelom a vhodnú liečbu. U pacientov s hypersenzitívnou reakciou, sa musí liečba Jevtanou ukončiť (pozri časť 4.3).

### Útlm kostnej drene

Môže sa vyskytnúť útlm kostnej drene prejavujúci sa ako neutropénia, anémia, trombocytopénia alebo pancytopénia (pozri nižšie časť 4.4 „Riziko neutropénie“ a „Anémia“).

### Riziko neutropénie

Podľa pokynov Amerického združenia pre klinickú onkológiu (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) a/alebo aktuálnych inštitucionálnych pokynov môžu pacienti liečení kabazitaxelom dostávať profylakticky G-CSF na zníženie rizika alebo zvládnutie komplikácií spojených s neutropéniou (prolongovaná neutropénia, febrilná neutropénia alebo neutropenická infekcia).

Primárna profylaxia G-CSF sa má zvážiť u pacientov s vysoko rizikovými klinickými faktormi (vek vyšší ako 65 rokov, zlý zdravotný stav, predchádzajúce epizódy febrilnej neutropénie, extenzívna rádioterapia, nedostatočná výživa, alebo iné závažné komorbidity), ktoré ich predisponujú na zvýšený

výskyt komplikácií z prolongovanej neutropénie. Ukázalo sa, že používanie G-CSF znižuje výskyt a závažnosť neutropénie.

Neutropénia je najčastejším nežiaducim účinkom kabazitaxelu (pozri časť 4.8). Je nevyhnutné monitorovať kompletný krvný obraz každý týždeň počas prvého cyklu liečby a pred každým cyklom liečby, aby bolo v prípade potreby možné upraviť dávkovanie.

Ak sa pri správne nastavenej liečbe vyskytne febrilná neutropénia alebo prolongovaná neutropénia, dávku je potrebné znížiť (pozri časť 4.2).

Liečba sa môže u pacientov obnoviť, iba ak počet neutrofilov bude opäť  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (pozri časť 4.3).

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Príznaky ako bolesť a citlivosť brucha, horúčka, pretrvávajúca zápcha, hnačka, s neutropéniou alebo bez neutropénie, môžu byť prvotnými prejavmi závažnej gastrointestinálnej toxicity a musia sa bezodkladne vyšetriť a príslušne liečiť. Môže byť potrebné liečbu kabazitaxelom odložiť alebo ukončiť.

#### *Riziko nauzey, vracania, hnačky a dehydratácie*

Ak dostane pacient po podaní kabazitaxelu hnačku, môže sa liečiť bežne používanými liekmi proti hnačke. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na rehydratáciu pacienta. Častejšie sa hnačka môže vyskytnúť u pacientov, ktorí absolvovali rádioterapiu v oblasti brucha a panvy. Dehydratácia sa častejšie vyskytuje u pacientov, ktorí sú starší ako 65 rokov. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na rehydratáciu pacientov a monitorovať a upravovať hladiny elektrolytov v sére, predovšetkým draslíka. Pri hnačke stupňa  $\geq 3$  môže byť potrebné odložiť liečbu alebo znížiť dávku (pozri časť 4.2). Ak pacienti trpia nauzeou alebo vracaním, môžu sa liečiť bežne používanými antiemetikami.

#### *Riziko ťažkých gastrointestinálnych reakcií*

U pacientov liečených kabazitaxelom bolo hlásené gastrointestinálne (GI) krvácanie a perforácia, ileus, kolitída, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Opatrnosť sa odporúča najmä pri liečbe pacientov s rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií: u pacientov s neutropéniou, u starších pacientov, u pacientov súčasne užívajúcich NSAID, s antiagregačnou alebo antikoagulačnou liečbou a u pacientov, ktorí majú v anamnéze rádioterapiu panvy alebo gastrointestinálne ochorenie ako je ulcerácia alebo GI krvácanie.

#### Periférna neuropatia

U pacientov liečených kabazitaxelom sa pozorovali prípady periférnej neuropatie, periférnej senzorickej neuropatie (napr. parestézia, dyzestézia) a periférnej motorickej neuropatie. Pacientov liečených kabazitaxelom je potrebné poučiť, aby informovali svojho lekára o výskyte príznakov neuropatie ako je bolesť, pálenie, brnenie, necitlivosť alebo slabosť pred pokračovaním liečby. Lekár musí posúdiť prítomnosť alebo zhoršenie neuropatie pred každou liečbou. Liečba sa musí odložiť, kým sa príznaky nezlepšia. Ak pretrváva periférna neuropatia stupňa  $\geq 2$ , musí sa dávka kabazitaxelu zredukovať z  $25 \text{ mg/m}^2$  na  $20 \text{ mg/m}^2$  (pozri časť 4.2).

#### Anémia

U pacientov liečených kabazitaxelom sa pozorovala anémia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby kabazitaxelom sa musí skontrolovať hemoglobín a hematokrit a zistiť, či pacienti vykazujú prejavy a príznaky anémie alebo straty krvi. U pacientov s hemoglobínom  $< 10 \text{ g/dl}$  sa odporúča opatrnosť a v prípade klinickej indikácie je potrebné urobiť vhodné opatrenia.

#### Riziko renálneho zlyhania

Prípady poruchy funkcie obličiek boli hlásené v súvislosti so sepsou, ťažkou dehydratáciou spôsobenou hnačkou, vracaním a obštrukčnou uropatiou. Bolo pozorované zlyhanie obličiek, vrátane fatálnych prípadov. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na identifikáciu príčiny a intenzívne liečiť pacientov, ak sa to vyskytne.

Počas liečby kabazitaxelom sa má zabezpečiť adekvátne hydratácia. Pacient musí byť poučený, aby ihneď oznámil výraznú zmenu v dennom objeme moču. Koncentráciu kreatinínu v sére je nutné zmerať na začiatku liečby, pri každom krvnom obraze a vždy, keď pacient oznámi zmenu v objeme

moču. Liečbu kabazitaxelom je nutné ukončiť v prípade akéhokoľvek zhoršenia funkcie až zlyhania obličiek  $\geq$  stupeň 3 podľa CTCAE 4.0.

#### Respiračné poruchy

Boli hlásené prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy a intersticiálneho ochorenia pľúc, ktoré môžu byť spojené s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8).

Pokiaľ sa rozvinú nové alebo sa zhoršia súčasné pľúcne príznaky, pacienti musia byť starostlivo sledovaní, ihneď vyšetrení a vhodným spôsobom liečení. Odporúča sa prerušiť liečbu kabazitaxelom do tej doby, kým je k dispozícii diagnóza. Včasné použitie podporných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínosy obnovenia liečby kabazitaxelom sa musia starostlivo zhodnotiť.

#### Riziko srdcovej arytmie

Zaznamenali sa srdcové arytmie, najčastejšie tachykardia a atriálna fibrilácia (pozri časť 4.8).

#### Starší pacienti

Starší pacienti ( $\geq 65$  rokov) majú zvýšenú pravdepodobnosť výskytu nežiaducich reakcií vrátane neutropénie a febrilnej neutropénie (pozri časť 4.8).

#### Pacienti s poškodením pečene

Liečba Jevtanou je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín  $>3$ -krát ULN) (pozri časti 4.3 a 5.2).

Dávka sa musí znížiť pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín  $>1$  až  $\leq 1,5$ -krát ULN alebo AST  $>1,5$ -krát ULN) (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A inhibítorov, pretože môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5). Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silným CYP3A inhibítorom, musí sa zvážiť dôsledné sledovanie toxicity a zníženie dávky kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A induktorov, pretože môžu znížiť plazmatické koncentrácie kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 573 mg alkoholu (etanolu) v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom. Množstvo v dávke tohto lieku zodpovedá menej ako 11 ml piva alebo 5 ml vína.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne znateľné účinky. Avšak je potrebné urobiť špeciálne opatrenia u vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene, s epilepsiou a u pacientov s anamnézou alkoholizmu.

#### Antikoncepčné opatrenia

Muži majú počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby kabazitaxelom používať antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

*In vitro* štúdie ukázali, že kabazitaxel je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A (80 % až 90 %) (pozri časť 5.2).

#### Inhibitory CYP3A

Opakované podávanie ketokonazolu (400 mg raz denne), silného CYP3A inhibítora, viedlo k 20 % zníženiu klírensu kabazitaxelu zodpovedajúcemu 25 % nárastu AUC. Preto je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A inhibítorov (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín, vorikonazol), keďže sa môže vyskytnúť zvýšenie plazmatických koncentrácií kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie aprepitantu, stredne silného CYP3A inhibítora, neovplyvnilo klírens kabazitaxelu.

### Induktory CYP3A

Opakované podávanie rifampicínu (600 mg raz denne), silného CYP3A induktora, viedlo k 21 % zvýšeniu klírensu kabazitaxelu zodpovedajúcemu 17 % zníženiu AUC. Preto je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A induktorov (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, rifabutín, rifapentín, fenobarbital), keďže sa môže vyskytnúť zníženie plazmatických koncentrácií kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.4). Pacienti taktiež nemajú užívať ľubovník bodkovaný.

### OATP1B1

Kabazitaxel preukázal *in vitro* inhibíciu transportných proteínov organických aniónových transportných polypeptidov OATP1B1. Riziko interakcie so substrátmi OATP1B1 (napr. statíny, valsartan, repaglinid) existuje najmä v priebehu trvania infúzie (1 hodina) a až do 20 minút po ukončení infúzie. Pred podaním substrátov OATP1B1 sa odporúča dodržať časový odstup 12 hodín pred podaním infúzie a najmenej 3 hodiny po ukončení infúzie.

### Vakcinácie

Podávanie živých alebo atenuovaných vakcín u pacientov, ktorí sú imunokompromitovaní chemoterapiou, môže mať za následok ťažké alebo fatálne infekcie. U pacientov dostávajúcich kabazitaxel je potrebné zabrániť očkovaniu živými atenuovanými vakcínami. Môžu sa podávať mŕtve alebo inaktivované vakcíny, avšak odpoveď na očkovanie môže byť v tomto prípade znížená.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Antikoncepčné opatrenia

Vzhľadom na riziko genotoxicity kabazitaxelu (pozri časť 5.3) majú muži počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby kabazitaxelom používať účinnú metódu antikoncepcie.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití kabazitaxelu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri maternotoxických dávkach (pozri časť 5.3) a že kabazitaxel prechádza cez placentárnu bariéru (pozri časť 5.3). Rovnako ako aj iné cytostatiká, kabazitaxel môže poškodiť plod u exponovaných gravidných žien.

Kabazitaxel nie je indikovaný na použitie u žien.

### Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat ukázali, že kabazitaxel a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka (pozri časť 5.3).

### Fertilita

Štúdie na zvieratách ukázali, že kabazitaxel postihuje reprodukčný systém samcov potkanov a psov bez akéhokoľvek funkčného účinku na fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak, ak sa vezme do úvahy farmakologická aktivita taxánov, ich genotoxický potenciál aneugenickým mechanizmom a účinok niektorých zlúčenín z tejto triedy na fertilitu v štúdiách na zvieratách, nie je možné vylúčiť účinok na fertilitu mužov u ľudí.

Mužov treba poučiť, aby pred liečbou vyhľadali poradenstvo o konzervácii spermií.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Kabazitaxel má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobovať únavu a závraty. Pacientov treba poučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak pocítia počas liečby tieto nežiaduce účinky.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Jevtany v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom bola hodnotená v 3 randomizovaných, otvorených, kontrolovaných štúdiách (TROPIC, PROSELICA a CARD), celkovo u 1092 pacientov s metastatickým kastrocinným rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli liečení dávkou 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaxelu raz za 3 týždne. Pacienti dostávali kabazitaxel v mediáne 6 až 7 cyklov.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií vyplývajúca zo súhrnnej analýzy týchto 3 klinických skúšaní je uvedená nižšie a v tabuľke.

Najčastejšie nežiaduce reakcie vo všetkých stupňoch boli anémia (99,0 %), leukopénia (93,0 %), neutropénia (87,9 %), trombocytopénia (41,1 %), hnačka (42,1 %), únava (25,0 %) a asténia (15,4 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa  $\geq 3$  vyskytujúce sa u najmenej 5 % pacientov boli neutropénia (73,1 %), leukopénia (59,5 %), anémia (12,0 %), febrilná neutropénia (8,0 %) a hnačka (4,7 %).

Liečba bola kvôli nežiaducim reakciám ukončená u pacientov dostávajúcich kabazitaxel s podobnou frekvenciou naprieč 3 štúdiami (18,3 % v štúdii TROPIC, 19,5 % v štúdii PROSELICA a 19,8 % v štúdii CARD). Najčastejšími nežiaducimi reakciami ( $> 1,0$  %), ktoré viedli k ukončeniu liečby kabazitaxelom, boli hematúria, únava a neutropénia.

#### Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Nežiaduce účinky rozdelené do tried podľa orgánových systémov MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu sú uvedené v tabuľke 2. V rámci každej skupiny s rovnakou frekvenciou sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Intenzita nežiaducich účinkov je odstupňovaná podľa CTCAE 4.0 (stupeň  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Frekvencie výskytu sú určené podľa všetkých stupňov a definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Hlásené nežiaduce reakcie a hematologické abnormality pri kabazitaxeli v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom zo súhrnnej analýzy (n=1092)

| Trieda orgánového systému           | Nežiaduci účinok                 | Všetky stupne n (%) |           |             | Stupeň $\geq 3$ n (%) |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|-----------|-------------|-----------------------|
|                                     |                                  | Veľmi časté         | Časté     | Menej časté |                       |
| Infekcie a nákazy                   | Neutropenická infekcia/sepsa     |                     | 48 (4,4)  |             | 42 (3,8)              |
|                                     | Septický šok                     |                     |           | 10 (0,9)    | 10 (0,9)              |
|                                     | Sepsa                            |                     | 13 (1,2)  |             | 13 (1,2)              |
|                                     | Celulitída                       |                     |           | 8 (0,7)     | 3 (0,3)               |
|                                     | Infekcie močových ciest          |                     | 103 (9,4) |             | 19 (1,7)              |
|                                     | Chrípka                          |                     | 22 (2,0)  |             | 0                     |
|                                     | Cystitída                        |                     | 22 (2,0)  |             | 2 (0,2)               |
|                                     | Infekcie horných dýchacích ciest |                     | 23 (2,1)  |             | 0                     |
|                                     | Pásový opar                      |                     | 14 (1,3)  |             | 0                     |
|                                     | Kandidóza                        |                     | 11 (1,0)  |             | 1 ( $< 0,1$ )         |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Neutropénia <sup>a*</sup>        | 950 (87,9)          |           |             | 790 (73,1)            |
|                                     | Anémia <sup>a</sup>              | 1073 (99,0)         |           |             | 130 (12,0)            |
|                                     | Leukopénia <sup>a</sup>          | 1008 (93,0)         |           |             | 645 (59,5)            |
|                                     | Trombocytopénia <sup>a</sup>     | 478 (44,1)          |           |             | 44 (4,1)              |
|                                     | Febrilná neutropénia             |                     | 87 (8,0)  |             | 87 (8,0)              |
| Poruchy                             | Hypersenzitivita                 |                     |           | 7 (0,6)     | 0                     |

| Trieda<br>orgánového<br>systému                       | Nežiaduci<br>účink                    | Všetky stupne<br>n (%) |          |                | Stupeň $\geq 3$<br>n (%) |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|----------|----------------|--------------------------|
|                                                       |                                       | Veľmi časté            | Časté    | Menej<br>časté |                          |
| imunitného<br>systému                                 |                                       |                        |          |                |                          |
| Poruchy<br>metabolizmu a<br>výživy                    | Znížená chuť do<br>jedla              | 192 (17,6)             |          |                | 11 (1,0)                 |
|                                                       | Dehydratácia                          |                        | 27 (2,5) |                | 11 (1,0)                 |
|                                                       | Hyperglykémia                         |                        | 11 (1,0) |                | 7 (0,6)                  |
|                                                       | Hypokaliémia                          |                        |          | 8 (0,7)        | 2 (0,2)                  |
| Psychické poruchy                                     | Nespavosť                             |                        | 45 (4,1) |                | 0                        |
|                                                       | Úzkosť                                |                        | 13 (1,2) |                | 0                        |
|                                                       | Stav zmätenosti                       |                        | 12 (1,1) |                | 2 (0,2)                  |
| Poruchy nervového<br>systému                          | Dysgeúzia                             |                        | 64 (5,9) |                | 0                        |
|                                                       | Porucha chuti                         |                        | 56 (5,1) |                | 0                        |
|                                                       | Periférna<br>neuropatia               |                        | 40 (3,7) |                | 2 (0,2)                  |
|                                                       | Periférna<br>senzorická<br>neuropatia |                        | 89 (8,2) |                | 6 (0,5)                  |
|                                                       | Polyneuropatia                        |                        |          | 9 (0,8)        | 2 (0,2)                  |
|                                                       |                                       |                        |          |                |                          |
|                                                       | Parestézia                            |                        | 46 (4,2) |                | 0                        |
|                                                       |                                       |                        |          |                |                          |
|                                                       | Hypestézia                            |                        | 18 (1,6) |                | 1 (<0,1)                 |
|                                                       | Závrat                                |                        | 63 (5,8) |                | 0                        |
|                                                       | Bolesť hlavy                          |                        | 56 (5,1) |                | 1 (<0,1)                 |
|                                                       | Letargia                              |                        | 15 (1,4) |                | 1 (<0,1)                 |
|                                                       | Ischias                               |                        |          | 9 (0,8)        | 1 (<0,1)                 |
| Poruchy oka                                           | Konjunktivitída                       |                        | 11 (1,0) |                | 0                        |
|                                                       | Zvýšená<br>lakrimácia                 |                        | 22 (2,0) |                | 0                        |
| Poruchy ucha a<br>labyrintu                           | Tinnitus                              |                        |          | 7 (0,6)        | 0                        |
|                                                       | Vertigo                               |                        | 15 (1,4) |                | 1 (<0,1)                 |
| Poruchy srdca a<br>srdcovej činnosti*                 | Atriálna fibrilácia                   |                        | 14 (1,3) |                | 5 (0,5)                  |
|                                                       | Tachykardia                           |                        | 11 (1,0) |                | 1 (<0,1)                 |
| Poruchy ciev                                          | Hypotenzia                            |                        | 38 (3,5) |                | 5 (0,5)                  |
|                                                       | Hlboká žilová<br>trombóza             |                        | 12 (1,1) |                | 9 (0,8)                  |
|                                                       | Hypertenzia                           |                        | 29 (2,7) |                | 12 (1,1)                 |
|                                                       | Ortostatická<br>hypotenzia            |                        |          | 6 (0,5)        | 1 (<0,1)                 |
|                                                       | Návaly tepla                          |                        | 23 (2,1) |                | 1 (<0,1)                 |
|                                                       | Sčervenanie<br>pokožky                |                        |          | 9 (0,8)        | 0                        |
| Poruchy dýchacej<br>sústavy, hrudníka a<br>mediastína | Dyspnoe                               |                        | 97 (8,9) |                | 9 (0,8)                  |
|                                                       | Kašeľ                                 |                        | 79 (7,2) |                | 0                        |
|                                                       | Orofaryngeálna<br>bolesť              |                        | 26 (2,4) |                | 1 (< 0,1)                |
|                                                       | Pneumónia                             |                        | 26 (2,4) |                | 16 (1,5)                 |
|                                                       | Pľúcna embólia                        |                        | 30 (2,7) |                | 23 (2,1)                 |
|                                                       | Hnačka                                | 460 (42,1)             |          |                | 51 (4,7)                 |

| Trieda<br>orgánového<br>systému                                     | Nežiaduci<br>účinkok                        | Všetky stupne<br>n (%) |           |                | Stupeň $\geq 3$<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|-----------|----------------|--------------------------|
|                                                                     |                                             | Veľmi časté            | Časté     | Menej<br>časté |                          |
|                                                                     | Nauzea                                      | 347 (31,8)             |           |                | 14 (1,3)                 |
|                                                                     | Vracanie                                    | 207 (19,0)             |           |                | 14 (1,3)                 |
|                                                                     | Zápcha                                      | 202 (18,5)             |           |                | 8 (0,7)                  |
|                                                                     | Bolesť brucha                               |                        | 105 (9,6) |                | 15 (1,4)                 |
|                                                                     | Dyspepsia                                   |                        | 53 (4,9)  |                | 0                        |
|                                                                     | Bolesť brucha v<br>hornej časti             |                        | 46 (4,2)  |                | 1 (< 0,1)                |
|                                                                     | Hemoroidy                                   |                        | 22 (2,0)  |                | 0                        |
|                                                                     | Gastroezofageáln<br>y reflux                |                        | 26 (2,4)  |                | 1 (< 0,1)                |
|                                                                     | Krvácanie z<br>konečníka                    |                        | 14 (1,3)  |                | 4 (0,4)                  |
|                                                                     | Sucho v ústach                              |                        | 19 (1,7)  |                | 2 (0,2)                  |
|                                                                     | Abdominálna<br>distenzia                    |                        | 14 (1,3)  |                | 1 (< 0,1)                |
|                                                                     | Stomatitída                                 |                        | 46 (4,2)  |                | 2 (0,2)                  |
|                                                                     | Ileus*                                      |                        |           | 7 (0,6)        | 5 (0,5)                  |
|                                                                     | Gastritída                                  |                        |           | 10 (0,9)       | 0                        |
|                                                                     | Kolitída*                                   |                        |           | 10 (0,9)       | 5 (0,5)                  |
|                                                                     | Gastrointestináln<br>a perforácia           |                        |           | 3 (0,3)        | 1 (< 0,1)                |
|                                                                     | Gastrointestináln<br>a hemorágia            |                        |           | 2 (0,2)        | 1 (< 0,1)                |
| Poruchy kože a<br>podkožného<br>tkaniva                             | Alopécia                                    |                        | 80 (7,3)  |                | 0                        |
|                                                                     | Suchá koža                                  |                        | 23 (2,1)  |                | 0                        |
|                                                                     | Erytém                                      |                        |           | 8 (0,7)        | 0                        |
|                                                                     | Poruchy nechťov                             |                        | 18 (1,6)  |                |                          |
| Poruchy kostrovej<br>a svalovej sústavy<br>a spojivového<br>tkaniva | Bolesť chrbta                               | 166 (15,2)             |           |                | 24 (2,2)                 |
|                                                                     | Artralgia                                   |                        | 88 (8,1)  |                | 9 (0,8)                  |
|                                                                     | Bolesť v<br>končatinách                     |                        | 76 (7,0)  |                | 9 (0,8)                  |
|                                                                     | Svalové kŕče                                |                        | 51 (4,7)  |                | 0                        |
|                                                                     | Myalgia                                     |                        | 40 (3,7)  |                | 2 (0,2)                  |
|                                                                     | Muskuloskeletáln<br>a bolesť na<br>hrudníku |                        | 34 (3,1)  |                | 3 (0,3)                  |
|                                                                     | Svalová slabosť                             |                        | 31 (2,8)  |                | 1 (0,2)                  |
|                                                                     | Bolesť v trieslách                          |                        | 17 (1,6)  |                | 5 (0,5)                  |
| Poruchy obličiek a<br>močových ciest                                | Akútne zlyhanie<br>obličiek                 |                        | 21 (1,9)  |                | 14 (1,3)                 |
|                                                                     | Zlyhanie obličiek                           |                        |           | 8 (0,7)        | 6 (0,5)                  |
|                                                                     | Dysúria                                     |                        | 52 (4,8)  |                | 0                        |
|                                                                     | Obličková kolika                            |                        | 14 (1,3)  |                | 2 (0,2)                  |
|                                                                     | Hematúria                                   | 205 (18,8)             |           |                | 33 (3,0)                 |
|                                                                     | Polakizúria                                 |                        | 26 (2,4)  |                | 2 (0,2)                  |
|                                                                     | Hydronefróza                                |                        | 25 (2,3)  |                | 13 (1,2)                 |
|                                                                     | Retencia moču                               |                        | 36 (3,3)  |                | 4 (0,4)                  |
|                                                                     | Inkontinencia<br>moču                       |                        | 22 (2,0)  |                | 0                        |

| Trieda orgánového systému                  | Nežiaduci účink                          | Všetky stupne n (%) |          |             | Stupeň $\geq 3$ n (%) |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|----------|-------------|-----------------------|
|                                            |                                          | Veľmi časté         | Časté    | Menej časté |                       |
|                                            | Obštrukcia močovodov                     |                     |          | 8 (0,7)     | 6 (0,5)               |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov   | Bolesť panvy                             |                     | 20 (1,8) |             | 5 (0,5)               |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Únava                                    | 333 (30,5)          |          |             | 42 (3,8)              |
|                                            | Asténia                                  | 227 (20,8)          |          |             | 32 (2,9)              |
|                                            | Pyrexia                                  |                     | 90 (8,2) |             | 5 (0,5)               |
|                                            | Periférny edém                           |                     | 96 (8,8) |             | 2 (0,2)               |
|                                            | Zápal slizníc                            |                     | 23 (2,1) |             | 1 (<0,1)              |
|                                            | Bolesť                                   |                     | 36 (3,3) |             | 7 (0,6)               |
|                                            | Bolesť na hrudníku                       |                     | 11 (1,0) |             | 2 (0,2)               |
|                                            | Edém                                     |                     |          | 8 (0,7)     | 1 (<0,1)              |
|                                            | Zimnica                                  |                     | 12 (1,1) |             | 0                     |
|                                            | Malátnosť                                |                     | 21 (1,9) |             | 0                     |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia           | Úbytok hmotnosti                         |                     | 81 (7,4) |             | 0                     |
|                                            | Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy |                     | 13 (1,2) |             | 1 (<0,1)              |
|                                            | Zvýšená hladina transamináz              |                     |          | 7 (0,6)     | 1 (<0,1)0             |

<sup>a</sup> na základe laboratórnych hodnôt

\* podrobnejšie informácie v časti dolu

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

##### *Neutropénia a pridružené klinické udalosti*

Ukázalo sa, že užívanie G-CSF limituje výskyt a závažnosť neutropénie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Na základe laboratórnych údajov sa výskyt neutropénie stupňa  $\geq 3$  pohyboval v závislosti od použitia G-CSF od 44,7 % do 76,7 %, pričom najnižší výskyt bol hlásený pri použití profylaxie G-CSF.

Podobne sa výskyt febrilnej neutropénie stupňa  $\geq 3$  pohyboval od 3,2 % do 8,6 %.

Neutropénické komplikácie (vrátane febrilnej neutropénie, neutropénickej infekcie/sepsy a neutropénickej kolitídy), ktoré v niektorých prípadoch viedli k fatálnemu koncu, boli hlásené u 4,0 % pacientov, keď sa použila primárna profylaxia G-CSF a inak u 12,8 % pacientov.

##### *Poruchy srdca a arytmie*

V súhrnnej analýze boli udalosti spojené so srdcom hlásené u 5,5 % pacientov, z ktorých 1,1 % malo srdcové arytmie stupňa  $\geq 3$ . Výskyt tachykardie s kabazitaxelom bol 1,0 %, u menej ako 0,1 % bol stupeň  $\geq 3$ . Výskyt atriálnej fibrilácie bol 1,3 %. Udalosti srdcového zlyhania boli hlásené u 2 pacientov (0,2 %), jeden z nich zomrel. Fatálna ventrikulárna fibrilácia bola zaznamenaná u 1 pacienta (0,3 %) a zástava srdca u 3 pacientov (0,5 %). Žiadna nebola investigátorom posúdená ako súvisiaca s liekom.

##### *Hematúria*

Frekvencia výskytu hematúrie všetkých stupňov závažnosti bola v súhrnnej analýze 18,8 % pri dávke 25 mg/m<sup>2</sup> (pozri časť 5.1). Zavádzajúce príčiny, ak sú zdokumentované, ako napríklad progresia

ochorenia, prístrojové vyšetrenie, infekcia alebo antikoagulačná liečba/liečba NSAID/liečba kyselinou acetylsalicylovou, boli identifikované v takmer polovici prípadov.

#### *Dalšie laboratórne abnormality*

V súhrnnej analýze na základe laboratórnych abnormalít bol výskyt anémie stupňa  $\geq 3$  12,0 %, zvýšené hladiny AST 1,3 %, ALT 1,0 % a bilirubínu 0,5 %.

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Bola hlásená kolitída (vrátane enterokolitídy a neutropenickej enterokolitídy) a gastritída. Ďalej bolo zaznamenané gastrointestinálne krvácanie, gastrointestinálna perforácia a ileus (intestinálna obštrukcia) (pozri časť 4.4).

#### *Respiračné poruchy*

Prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy a intersticiálneho ochorenia pľúc, niekedy fatálne, boli hlásené s neznámou frekvenciou výskytu (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov) (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy obličiek a močových ciest*

Menej často bola hlásená cystitída, vrátane hemoragickej cystitídy, spôsobená recall fenoménom po liečbe ožarovaním.

#### Pediatrická populácia

Pozri časť 4.2

#### Iné špeciálne skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

Z 1092 pacientov, ktorí boli v štúdiách karcinómu prostaty liečení kabazitaxelom 25 mg/m<sup>2</sup>, bolo 755 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a z nich 238 starších ako 75 rokov.

Nasledujúce nehematologické nežiaduce reakcie boli hlásené v pomere  $\geq 5$  % vyššom u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s mladšími pacientmi: únava (33,5 % oproti 23,7 %), asténia (23,7 % oproti 14,2 %), zápcha (20,4 % oproti 14,2 %) a dyspnoe (10,3 % oproti 5,6 %) v uvedenom poradí. Výskyt neutropénie (90,9 % oproti 81,2 %) a trombocytopénie (48,8 % oproti 36,1 %) bol taktiež vyšší o 5 % u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s mladšími pacientmi.

Neutropénia  $\geq 3$  stupňa a febrilná neutropénia boli hlásené s najvyššou mierou rozdielov medzi obidvomi vekovými skupinami (o 14 % a 4 % v uvedenom poradí vyššie u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov v porovnaní s pacientmi  $< 65$  rokov) (pozri časti 4.2 a 4.4)..

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

Nie je známe žiadne antidotum pre kabazitaxel. Predpokladané komplikácie z predávkovania sú exacerbácia nežiaducich účinkov ako útlm kostnej drene a gastrointestinálne poruchy.

V prípade predávkovania musí pacient zostať na špecializovanom pracovisku a byť pozorne monitorovaný. Ihneď po zistení, že došlo k predávkovaniu, musí pacient dostávať terapeutické dávky G-CSF. Podľa okolností treba začať ďalšie vhodné symptomatické opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, taxány, ATC kód: L01CD04

#### Mechanizmus účinku

Kabazitaxel je antineoplastická látka, ktorá narušuje v bunkách mikrotubulárnu sieť. Kabazitaxel sa viaže na tubulín a podporuje zabudovávajúce tubulínu do mikrotubulov a zároveň inhibuje ich depolymerizáciu. Toto vedie k stabilizácii mikrotubulov a výsledkom je inhibícia mitotických a medzifázových bunkových funkcií.

#### Farmakodynamické účinky

Kabazitaxel preukázal široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým ľudským nádorovým transplantátom u myší. Kabazitaxel je aktívny v nádoroch senzitívnych na docetaxel. Navyše kabazitaxel preukázal aktivitu v tumorových modeloch nesenzitívnych na chemoterapiu vrátane docetaxelu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Jevtany v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom boli vyhodnotené v randomizovanej, otvorenej, medzinárodnej, multicentrickej štúdii fázy III (štúdia EFC6193) na pacientoch s metastatickým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečenia režimom obsahujúcim docetaxel.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v štúdii bolo celkové prežívanie (Overall Survival - OS).

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali čas prežívania bez progresie [PFS, (definovaný ako čas od randomizácie do progresie tumoru, progresie prostatického špecifického antigénu (PSA), progresie bolesti alebo do úmrtia z rôznych príčin, podľa toho, čo sa objavilo skôr], mieru odpovede nádoru (Tumour Response Rate) podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST), progresiu PSA (definovaná ako  $\geq 25$  % nárast u PSA bez odpovede alebo  $> 50$  % u PSA s odpoveďou), PSA odpoveď (pokles hladiny PSA v sére aspoň o 50 %), progresiu bolesti [vyhodnotené podľa škály intenzity prítomnej bolesti (Present Pain Intensity - PPI) z McGill-Melzackovho dotazníka bolesti a podľa analgetického skóre (Analgesic Score - AS) ] a odpoveď bolesti (definovaná ako viac ako 2 bodový pokles zo vstupného mediánu PPI bez súčasného zvýšenia v AS, alebo pokles  $\geq 50$  % v užívaní analgetík z priemernej počiatkovej hodnoty AS bez súčasného zvýšenia bolesti).

Celkovo bolo randomizovaných 755 pacientov dostávajúcich buď intravenózne Jevtanu 25 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v maximálne 10 cykloch s prednizónom alebo s prednizolónom 10 mg denne perorálne (n=378), alebo dostávajúcich intravenózne mitoxantrón 12 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v maximálne 10 cykloch s prednizónom alebo s prednizolónom 10 mg denne perorálne (n=377).

Do štúdie boli zaradení pacienti starší ako 18 rokov s metastatickým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty buď merateľným prostredníctvom kritérií RECIST alebo nemerateľným typom so zvýšenými hladinami PSA alebo vznikom nových lézií a výkonnostným stavom 0 až 2 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Pacienti museli mať hladinu neutrofilov  $> 1500/\text{mm}^3$ , krvných doštičiek  $> 100000/\text{mm}^3$ , hemoglobínu  $> 10 \text{ g/dl}$ , kreatinínu  $< 1,5$ -krát ULN, celkového bilirubínu  $< 1$ -krát ULN, AST a ALT  $< 1,5$ -krát ULN.

Pacienti s osobnou anamnézou kongestívneho zlyhania srdca alebo infarktu myokardu počas posledných 6 mesiacov alebo pacienti s nekontrolovanou srdcovou arytmiou, anginou pectoris, a/alebo hypertenziou neboli zaradení do štúdie.

Demografické charakteristiky vrátane veku, rasy a výkonnostného stavu ECOG (0 až 2), boli vyvážené medzi obidvomi liečebnými ramenami štúdie. V skupine s Jevtanou bol priemerný vek

68 rokov (od 42 do 92) a rasové zastúpenie bolo 83,9 % belochov, 6,9 % aziatov, 5,3 % černochoch a 4 % iných.

V skupine s Jevtanou bol medián počtu cyklov 6 a v skupine s mitoxantrónom 4. Počet pacientov, ktorí dokončili liečbu v rámci štúdie (10 cyklov) bol 29,4 % v skupine s Jevtanou a 13,5 % v porovnávacej skupine.

Celkové prežívanie bolo štatisticky významne dlhšie pri Jevtane (15,1 mesiacov) v porovnaní s mitoxantrónom (12,7 mesiaca), s 30 % znížením rizika smrti v porovnaní s mitoxantrónom (pozri tabuľku 3 a graf 1).

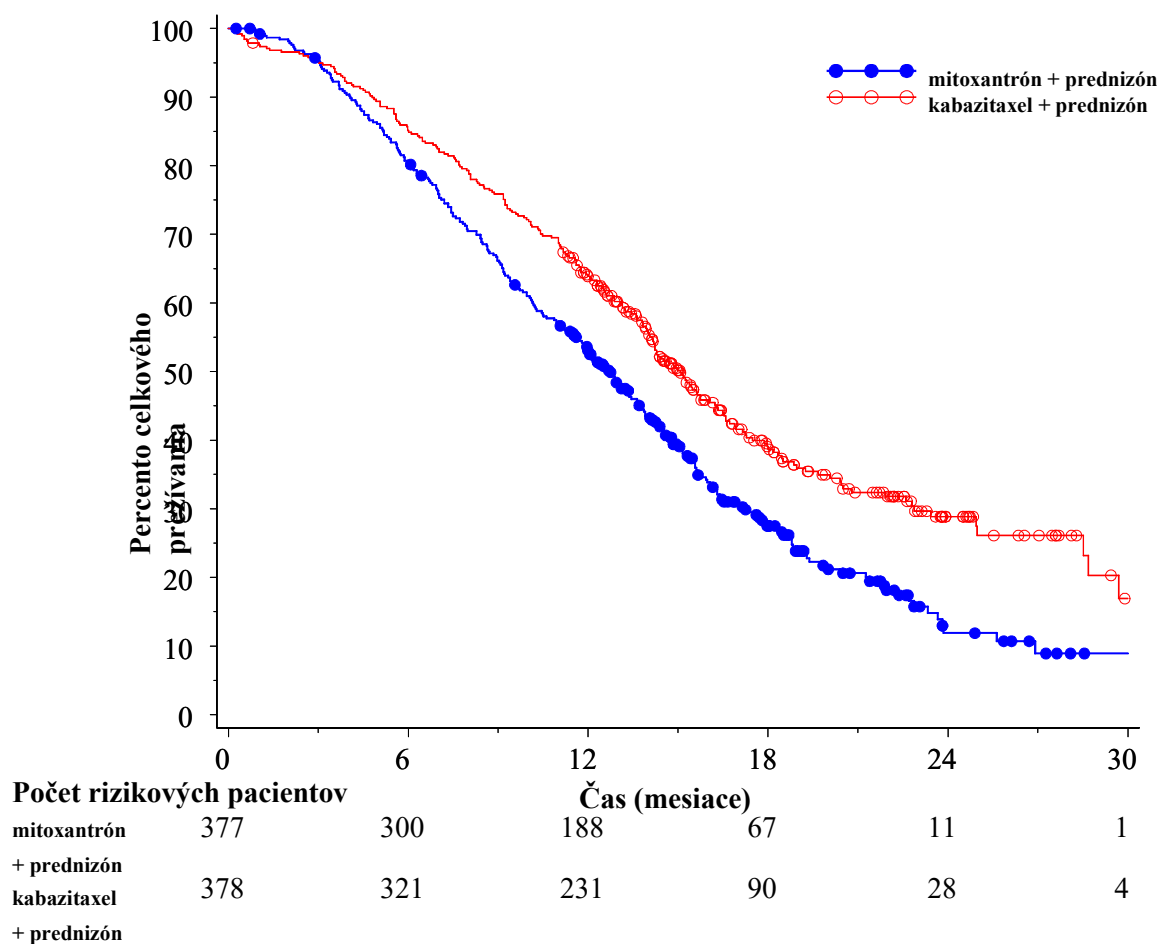
Podskupina 59 pacientov dostávala predtým kumulatívnu dávku docetaxelu < 225 mg/m<sup>2</sup> (29 pacientov v ramene s Jevtanou, 30 pacientov v ramene s mitoxantrónom). V tejto skupine pacientov nebol žiadny významný rozdiel v celkovom prežívaní pacientov (HR (95 %CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabuľka 3 - Účinnosť Jevtany v štúdií EFC6193 v liečbe pacientov s metastatickým kastrálne rezistentným karcinómom prostaty

|                                          | <b>Jevtana + prednizón<br/>n=378</b> | <b>mitoxantrón + prednizón<br/>n=377</b> |
|------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Celkový čas prežívania</b>            |                                      |                                          |
| Počet úmrtí (%)                          | 234 (61,9 %)                         | 279 (74 %)                               |
| Medián prežívania (mesiace)<br>(95 % CI) | 15,1 (14,1-16,3)                     | 12,7 (11,6-13,7)                         |
| Hazard Ratio (HR) <sup>1</sup> (95 % CI) | 0,70 (0,59-0,83)                     |                                          |
| p-hodnota                                | <0,0001                              |                                          |

<sup>1</sup>HR hodnota vypočítaná podľa Coxovho modelu; hodnota HR menšia ako 1 je v prospech Jevtany

Graf 1: Kaplan-Meierove krivky celkového prežívania (EFC6193)



V skupine s Jevtanou bolo zlepšenie prežívania bez progresie v porovnaní so skupinou s mitoxantrónom, 2,8 (2,4–3,0) mesiaca oproti 1,4 (1,4–1,7) mesiaca v uvedenom poradí, HR (95 % CI) 0,74 (0,64-0,86),  $p < 0,0001$ .

U pacientov v ramene s Jevtanou bola štatisticky významne vyššia miera odpovede tumoru, a to 14,4 % (95 % CI: 9,6-19,3) v porovnaní so 4,4 % (95 % CI: 1,6-7,2) u pacientov v ramene s mitoxantrónom,  $p = 0,0005$ .

Sekundárne koncové ukazovatele PSA boli pozitívne v ramene s Jevtanou. Medián progresie PSA bol 6,4 mesiacov (95 % CI: 5,1-7,3) u pacientov v ramene s Jevtanou, v porovnaní s 3,1 mesiacov (95 % CI: 2,2-4,4) v ramene s mitoxantrónom, HR 0,75 mesiaca (95 % CI 0,63-0,90),  $p = 0,0010$ . Odpoveď PSA bola 39,2 % u pacientov v ramene s Jevtanou (95 % CI: 33,9-44,5) oproti 17,8 % pacientov, ktorým bol podávaný mitoxantrón (95 % CI: 13,7-22,0),  $p = 0,0002$ .

V progresii bolesti a odpovedi bolesti nebol medzi ramenami štatisticky významný rozdiel.

V neinferiórnej, multicentrickej, viacnárrodnej, randomizovanej otvorenej štúdií (EFC11785 štúdia) fázy III bolo randomizovaných 1200 pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty, v minulosti liečených režimom obsahujúcim docetaxel, ktorí dostávali buď dávku kabazitaxelu 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) alebo 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (overall survival, OS).

Štúdia splnila svoj primárny cieľ preukázania neinferiority kabazitaxelu 20 mg/m<sup>2</sup> v porovnaní s 25 mg/m<sup>2</sup> (pozri tabuľku 4). Štatisticky významne vyššie percento ( $p < 0,001$ ) pacientov preukázalo PSA odpoveď v skupine s 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9 %) oproti skupine s 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5 %). Bolo pozorované

štatisticky významne vyššie riziko progresie PSA u pacientov s dávkou 20 mg/m<sup>2</sup>, voči dávke 25 mg/m<sup>2</sup> (HR 1,195; 95 % CI: 1,025 až 1,393). Neboli zistené žiadne štatistické rozdiely v súvislosti s ďalšími sekundárnymi koncovými ukazovateľmi (PFS, tumor a reakcia na bolesť, tumor a progresia bolesti a štyri podkategórie FACT-P).

Tabuľka 4 - Celkové prežívanie v EFC11785 štúdii, v ramene s kabazitaxelom 25 mg/m<sup>2</sup> oproti ramenu s kabazitaxelom 20 mg/m<sup>2</sup> (analýza pri zámere liečiť, Intent-to-treat analysis) – primárny koncový ukazovateľ účinnosti

|                                             | <b>CBZ20 + PRED</b><br><b>n = 598</b> | <b>CBZ25 + PRED</b><br><b>n = 602</b> |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Celkové prežívanie</b>                   |                                       |                                       |
| Počet úmrtí, n (%)                          | 497 (83,1 %)                          | 501 (83,2 %)                          |
| Stredná doba prežívania (95 % CI) (mesiace) | 13,4 (12,19 až 14,88)                 | 14,5 (13,47 až 15,28)                 |
| Miera rizika <sup>a</sup>                   |                                       |                                       |
| oproti CBZ25 + PRED                         | 1,024                                 | -                                     |
| jednostranná 98,89 % UCI                    | 1,184                                 | -                                     |
| jednostranná 95 % LCI                       | 0,922                                 | -                                     |

CBZ20 = kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED = prednizón/prednizolón  
CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), LCI = dolná hranica intervalu spoľahlivosti (lower bound of the confidence interval), UCI = horná hranica intervalu spoľahlivosti (upper bound of the confidence interval)

a Miera rizika sa odhaduje použitím Coxového regresného modelu pomerného rizika. Miera rizika < 1 indikuje nižšie riziko kabazitaxelu 20 mg/m<sup>2</sup> oproti 25 mg/m<sup>2</sup>.

Bezpečnostný profil kabazitaxelu 25 mg/m<sup>2</sup> pozorovaný v štúdii EFC11785 bol kvalitatívne a kvantitatívne podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v štúdii EFC6193. Štúdia EFC11785 preukázala lepší bezpečnostný profil pre dávku kabazitaxelu 20 mg/m<sup>2</sup>.

Tabuľka 5 - Súhrn bezpečnostných údajov v ramene s kabazitaxelom 25 mg/m<sup>2</sup> oproti ramenu s kabazitaxelom 20 mg/m<sup>2</sup> v štúdii EFC11785

|                                                             | <b>CBZ20 + PRED</b><br><b>n = 580</b>                                                    | <b>CBZ25 + PRED</b><br><b>n = 595</b>                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Priemerný počet cyklov/<br>priemerná doba trvania<br>liečby | 6/18 týždňov                                                                             | 7/21 týždňov                                                                                                                            |
| Počet pacientov s redukciou<br>dávky n (%)                  | Od 20 do 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0 %)<br>Od 15 do 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6 %) | Od 25 do 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5 %)<br>Od 20 do 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2 %)<br>Od 15 do 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2 %) |
| <b>Nežiaduce reakcie všetkých stupňov<sup>a</sup> (%)</b>   |                                                                                          |                                                                                                                                         |
| Hnačka                                                      | 30,7                                                                                     | 39,8                                                                                                                                    |
| Nauzea                                                      | 24,5                                                                                     | 32,1                                                                                                                                    |
| Únava                                                       | 24,7                                                                                     | 27,1                                                                                                                                    |
| Hematúria                                                   | 14,1                                                                                     | 20,8                                                                                                                                    |
| Asténia                                                     | 15,3                                                                                     | 19,7                                                                                                                                    |
| Znížená chuť do jedla                                       | 13,1                                                                                     | 18,5                                                                                                                                    |
| Vracanie                                                    | 14,5                                                                                     | 18,2                                                                                                                                    |
| Zápcha                                                      | 17,6                                                                                     | 18,0                                                                                                                                    |

|                                 |      |      |
|---------------------------------|------|------|
| Bolesť chrbta                   | 11,0 | 13,9 |
| Klinická neutropénia            | 3,1  | 10,9 |
| Infekcie močového traktu        | 6,9  | 10,8 |
| Periférna senzorická neuropatia | 6,6  | 10,6 |
| Dysgeúzia                       | 7,1  | 10,6 |

#### Nežiaduce reakcie stupňa $\geq 3^b$ (%)

|                      |     |     |
|----------------------|-----|-----|
| Klinická neutropénia | 2,4 | 9,6 |
| Febrilná neutropénia | 2,1 | 9,2 |

#### Hematologické abnormality<sup>c</sup> (%)

|                                 |      |      |
|---------------------------------|------|------|
| Neutropénia stupňa $\geq 3$     | 41,8 | 73,3 |
| Anémia stupňa $\geq 3$          | 9,9  | 13,7 |
| Trombocytopenia stupňa $\geq 3$ | 2,6  | 4,2  |

---

CBZ20 = kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednizón/Prednizolón

a Nežiaduce reakcie všetkých stupňov s výskytom vyšším ako 10%

b Nežiaduce reakcie stupňa  $\geq 3$  s výskytom vyšším ako 5%

c Založené na laboratórnych hodnotách

V prospektívnej, nadnárodnej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej a otvorenej štúdii fázy IV (LPS14201 / CARD štúdia) bolo 255 pacientov s metastatickým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC) predtým liečených režimom obsahujúcim docetaxel a liekmi zameranými na AR (abiraterón alebo enzalutamid s progresiou ochorenia do 12 mesiacov od začiatku liečby) v akomkoľvek poradí, randomizovaných tak, aby dostávali buď Jevtanu 25 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne plus prednizón / prednizolón 10 mg denne (n = 129) alebo lieky zamerané na AR (abiraterón 1 000 mg jedenkrát denne plus prednizón / prednizolón 5 mg dvakrát denne alebo enzalutamid 160 mg jedenkrát denne) (n = 126). Primárnym koncovým ukazovateľom bolo rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS), ako ho definovala pracovná skupina pre rakovinu prostaty-2 (Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie, prežívanie bez progresie, PSA odpoveď a nádorovú odpoveď.

Demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými ramenami vyvážené. Na začiatku bol celkový medián veku 70 rokov, 95 % pacientov malo ECOG PS 0 až 1 a stredné skóre Gleason bolo 8. Šesťdesiatjeden percent (61 %) pacientov malo predchádzajúcu liečbu liekom zameraným na AR po predchádzajúcej liečbe docetaxelom.

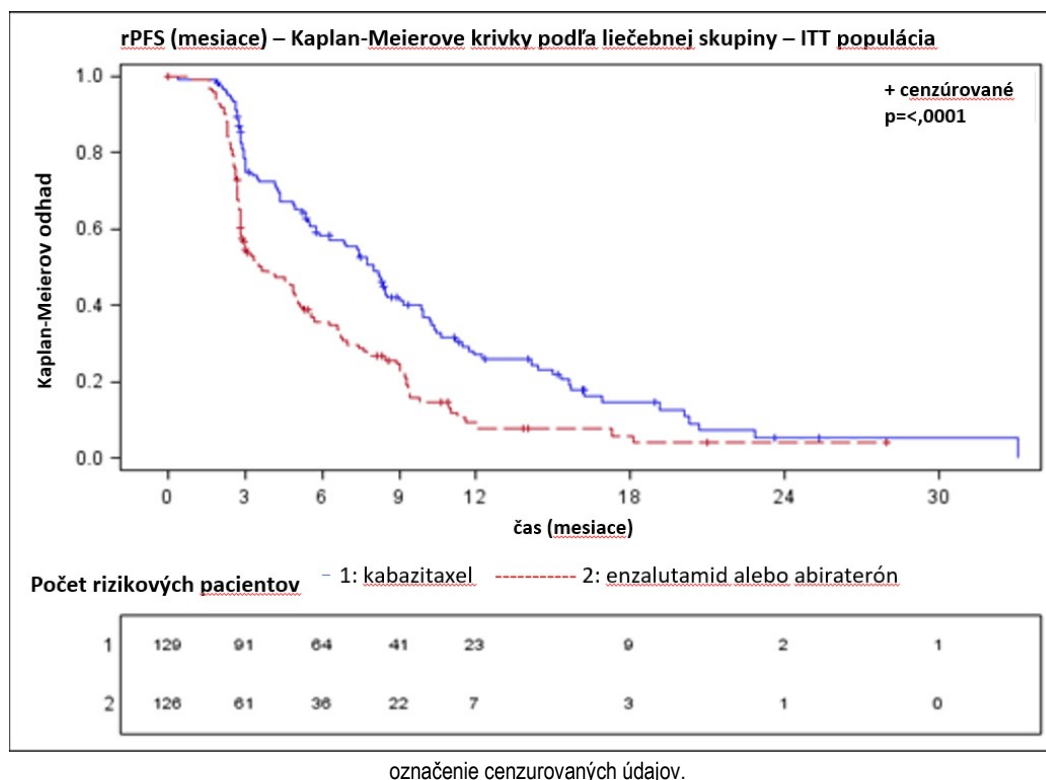
Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ: rPFS bol signifikantne dlhší pri liečbe Jevtanou v porovnaní s liekom zameraným na AR (8,0 mesiacov oproti 3,7 v uvedenom poradí), so znížením rizika rádiografickej progresie o 46 % v porovnaní s liekom zameraným na AR (pozri tabuľku 6 a obrázok 2).

Tabuľka 6 - Účinnosť Jevtany v štúdii CARD v liečbe pacientov s metastatickým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty (intent to-treat analýza) - rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS)

|                                    | Jevtana<br>+ prednizón/prednizolón<br>+ G-CSF<br><br>n=129 | liek zameraný na AR:<br>abiraterón +<br>prednizón/prednizolón<br>alebo<br>enzalutamid<br>n=126 |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Počet udalostí k dňu ukončenia (%) | 95 (73,6 %)                                                | 101 (80,2 %)                                                                                   |
| Medián rPFS (mesiace) (95% CI)     | 8,0 (5,7 až 9,2)                                           | 3,7 (2,8 až 5,1)                                                                               |
| Hazard Ratio (HR) (95 % CI)        | 0,54 (0,40 až 0,73)                                        |                                                                                                |
| p-hodnota <sup>1</sup>             | < 0,0001                                                   |                                                                                                |

<sup>1</sup>stratifikovaný long-rank test, prah štatistickej významnosti = 0,05

Obrázok 2 – Primárny koncový ukazovateľ: Kaplan-Meierov graf rádiografického PFS (populácia ITT)



Plánované analýzy rPFS založené na stratifikačných faktoroch pri randomizácii ukázali pomer rizika 0,61 (95 % CI: 0,39 až 0,96) u podskupín pacientov, ktorí dostávali liek zameraný na AR pred docetaxelom a pomer rizika 0,48 (95 % CI: 0,32) až 0,70) u pacientov, ktorí dostávali liek zameraný na AR po docetaxeli.

Jevtana bola štatisticky lepšia ako komparátory zamerané na AR pre každý z alfa-chránených kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov vrátane celkového prežívania (13,6 mesiaca pre rameno s Jevtanou oproti 11,0 mesiaca pre rameno s liekom zameraným na AR, HR 0,64, 95 % CI: 0,46 až 0,89; p = 0,008), prežívanie bez progresie (4,4 mesiaca pre rameno s Jevtanou oproti 2,7 mesiaca pre rameno s liekom zameraným na AR, HR 0,52; 95 % CI: 0,40 až 0,68), potvrdená odpoveď PSA (36,3 % pre rameno s Jevtanou oproti 14,3 % pre rameno s liekom zameraným na AR, p = 0,0003) a najlepšia nádorová odpoveď (36,5 % pre rameno s Jevtanou oproti 11,5 % pre rameno s liekom zameraným na AR, p = 0,004).

Bezpečnostný profil Jevtany 25 mg/m<sup>2</sup> pozorovaný v štúdiu CARD bol celkovo v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným v štúdiách TROPIC a PROSELICA (pozri časť 4.8). Výskyt nežiaducich udalostí stupňa ≥ 3 bol 53,2 % v skupine liečenej Jevtanou oproti 46,0 % v skupine

liečenej liekom zameraným na AR. Výskyt závažných nežiaducich udalostí stupňa  $\geq 3$  bol 31,7 % v skupine s Jevtanou oproti 37,1 % v skupine s liekom zameraným na AR. Pomer pacientov, ktorí natrvalo prerušili liečbu v štúdií kvôli nežiaducim udalostiam, bol 19,8 % v skupine s Jevtanou oproti 8,1 % v skupine s liekom zameraným na AR. Pomer pacientov s nežiaducou udalosťou vedúcou k fatálnemu koncu bol 5,6 % v skupine s Jevtanou oproti 10,5 % v skupine s liekom zameraným na AR.

#### Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Jevtanou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválenú indikáciu karcinómu prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Jevtana bola hodnotená vo fázach 1 a 2 otvorenej multicentrickej štúdií vykonanej celkovo u 39 pediatrických pacientov (vo veku od 4 do 18 rokov pre časť štúdie fázy 1 a vo veku od 3 do 16 rokov pre časť štúdie fázy 2). Štúdia fázy 2 nepreukázala účinnosť kabazitaxelu v monoterapii v pediatrickej populácii s rekurentným alebo refraktérnym difúznym vnútorným gliómom mozgového kmeňa a high-grade gliómom (HGG) liečeným 30 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila u 170 pacientov vrátane pacientov s pokročilým solídnym tumorom (n=69), metastatickým karcinómom prsníka (n=34) a metastatickým karcinómom prostaty (n=67). Títo pacienti dostávali kabazitaxel v dávkach od 10 do 30 mg/m<sup>2</sup> každý týždeň alebo každé 3 týždne.

#### Absorpcia

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty bola po 1-hodinovej intravenózne infúzii 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaxelu  $C_{\max}$  226 ng/ml (variačný koeficient - Coefficient of Variation (CV): 107%) a bola dosiahnutá na konci 1-hodinovej infúzie ( $T_{\max}$ ). Priemerná hodnota AUC bola 991 ng.h/ml (CV: 34%).

U pacientov s pokročilým solídnym tumorom (n=126) nebola pozorovaná veľká odchýlka vo vzťahu k proporcionálite dávky od 10 do 30 mg/m<sup>2</sup>.

#### Distribúcia

Distribučný objem ( $V_{ss}$ ) bol 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> u pacientov s mediánom BSA 1,84 m<sup>2</sup>) v rovnovážnom stave.

*In vitro*, viazanie kabazitaxelu na ľudské sérové proteíny bolo 89-92% a nebolo satureovateľné do 50 000 ng/ml, čo pokrýva maximálnu koncentráciu v klinických štúdiách. Kabazitaxel sa viaže predovšetkým na ľudský sérový albumín (82,0%) a lipoproteíny (87,9% pre HDL, 69,8% pre LDL, a 55,8% pre VLDL).

V ľudskej krvi bol *in vitro* pomer koncentrácie v krvi a plazme od 0,90 do 0,99, čo naznačuje, že kabazitaxel sa distribuoval do krvi a plazmy rovnomerne.

#### Biotransformácia

Kabazitaxel sa extenzívne metabolizuje v pečeni (> 95%), predovšetkým izoenzýmom CYP3A (80% až 90%). V ľudskej plazme cirkuluje ako hlavná zlúčenina kabazitaxel. V plazme bolo zistených sedem metabolitov (vrátane 3 aktívnych metabolitov, ktoré vznikli z O-demetylácií), pričom hlavný bol zodpovedný za 5% expozície. Okolo 20 metabolitov kabazitaxelu sa vylučuje do ľudského moču a stolice.

Na základe *in vitro* štúdií je v klinicky relevantných koncentráciách možné riziko inhibície kabazitaxelom vo vzťahu k tým liekom, ktoré sú predovšetkým substrátmi CYP3A.

Avšak v klinickej štúdií sa preukázalo, že kabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> podávaný vo forme samostatnej 1 hodínovej infúzie) nemenil plazmatické hladiny midazolamu, skúšobného substrátu CYP3A. Pri súčasnom podávaní substrátov CYP3A a kabazitaxelu v terapeutických dávkach sa preto neočakáva žiadny klinický dopad na pacienta.

Nejestvuje potenciálne riziko inhibície liekov, ktoré sú substrátmi iných CYP enzýmov (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 a 2D6), rovnako ako neexistuje potenciálne riziko indukcie kabazitaxelom tých liekov, ktoré sú substrátmi CYP1A, CYP2C9 a CYP3A. Kabazitaxel *in vitro* neinhiboval hlavnú cestu biotransformácie warfarínu na 7-hydroxywarfarín sprostredkovaný CYP2C9. Preto sa *in vivo* neočakáva žiadna farmakokinetická interakcia kabazitaxelu na warfarín. *In vitro* kabazitaxel neinhiboval proteíny mnohopočetnej liekovej rezistencie (Multidrug-Resistant Proteins, MRP): MRP1 a MRP2 ani transportér organických kationov (Organic Cation Transporter, OCT1). Kabazitaxel inhiboval transport P-glykoproteínov (PgP) (digoxín, vinblastín), proteínov rezistencie rakoviny prsníka (Breast-Cancer-Resistant-Proteins, BCRP) (metotrexát) a organického aniónového transportného polypeptidu (Organic Anion Transporting Polypeptide) OATP1B3 (CCK8) pri koncentráciách minimálne 15-násobne vyšších ako v klinických podmienkach, zatiaľ čo inhiboval transport OATP1B1 (estradiol-17 $\beta$ -glukuronid) pri koncentráciách len 5-násobne vyšších ako v klinických podmienkach. Preto je pri dávke 25 mg/m<sup>2</sup> riziko interakcie so substrátmi MRP, OCT1, PgP a OATP1B3 *in vivo* nepravdepodobné. Existuje riziko interakcie s transportérom OATP1B1, predovšetkým v priebehu trvania infúzie (1 hodina) a až do 20 minút po ukončení infúzie (pozri časť 4.5).

### Vylučovanie

Po 1-hodinovej intravenózne infúzii [<sup>14</sup>C]-kabazitaxelu v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> sa u pacientov približne 80% podanej dávky eliminovalo v priebehu 2 týždňov. Kabazitaxel je vylučovaný predovšetkým v stolici, ako mnohé metabolity, (76% dávky); zatiaľ čo renálne vylučovanie kabazitaxelu a metabolitov predstavujú menej ako 4% dávky (2,3% sa v nezmenenej podobe vylúči v moči).

Kabazitaxel mal vysoký klírens plazmy: 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> u pacientov s mediánom BSA 1,84 m<sup>2</sup>) a dlhý terminálny polčas: 95 hodín.

### Špeciálne skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

V populačnej farmakokinetickej analýze u 70 pacientov, ktorí boli starší ako 65 rokov (57 pacientov vo veku od 65 do 75 rokov a 13 pacientov starších ako 75 rokov) nebol pozorovaný žiadny vplyv veku na farmakokinetiku kabazitaxelu.

#### *Pediatrickí pacienti*

Bezpečnosť a účinnosť Jevtany neboli u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov stanovené.

#### *Poškodenie pečene*

Kabazitaxel je eliminovaný predovšetkým metabolizáciou v pečeni.

Špecializovaná štúdia so 43 pacientami s rakovinou s poškodením pečene nepreukázala žiadny vplyv mierneho (celkový bilirubín >1 až  $\leq$ 1,5-krát ULN alebo AST >1,5-krát ULN) alebo stredne ťažkého (celkový bilirubín >1,5 až  $\leq$ 3-krát ULN) poškodenia pečene na farmakokinetiku kabazitaxelu.

Maximálna tolerovaná dávka (MTD) kabazitaxelu bola 20 a 15 mg/m<sup>2</sup> v danom poradí.

U 3 pacientov s ťažkým poškodením pečene (celkový bilirubín >3 ULN) bolo pozorované zníženie klírens o 39% v porovnaní s pacientmi s miernym poškodením pečene, čo naznačuje určitý vplyv ťažkého poškodenia pečene na farmakokinetiku kabazitaxelu. MTD kabazitaxelu u pacientov s ťažkým poškodením pečene nebola stanovená.

Na základe údajov o bezpečnosti a znášanlivosti by mala byť u pacientov s miernym poškodením pečene dávka kabazitaxelu znížená (pozri časti 4.2, 4.4). U pacientov s ťažkým poškodením pečene je Jevtana kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

#### *Poškodenie obličiek*

Kabazitaxel sa vylučuje obličkami iba minimálne (2,3% dávky). V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej na 170 pacientoch, medzi ktorými bolo 14 pacientov so stredne ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 30 až 50 ml/min) a 59 pacientov s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 50 až 80 ml/min) bolo preukázané, že mierne až stredne ťažké poškodenie obličiek nemá významný účinok na farmakokinetiku kabazitaxelu. Toto bolo potvrdené aj v špecializovanej porovnávacej farmakokinetickej štúdii u pacientov so zhubnými

solídnymi nádormi s normálnou funkciou obličiek (8 pacientov), so stredne ťažkou (8 pacientov) a ťažkou (9 pacientov) poruchou funkcie obličiek, ktorí sa liečili niekoľkými cyklami kabazitaxelu v samostatnej intravenózne infúzii až do 25 mg/m<sup>2</sup>.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u psov po podaní jedinej dávky pri 5-dňovom a týždennom podávaní pri expozíciách nižších ako sú klinické a s možným významom pre klinické použitie boli arteriolárna/periarteriolárna nekróza pečene, hyperplázia žlčového a/alebo hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.2).

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u potkanov v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávky pri expozíciách vyšších ako sú klinické a s možným významom pre klinické použitie, boli poruchy oka charakterizované opuchom/degeneráciou subkapsulárnych vlákien šošovky. Po 8 týždňoch boli tieto účinky čiastočne reverzibilné.

Štúdie karcinogénneho potenciálu kabazitaxelu neboli vykonané.

V teste bakteriálnej reverznej mutácie (Ames) kabazitaxel neindukoval mutácie. Nebol klastogenický v ľudských lymfocytoch *in vitro* (neindukoval štrukturálne chromozomálne aberácie, ale zvýšil počet polyploidných buniek) a indukoval zvýšenie počtu mikrojadier u potkanov v *in vivo* testoch. Tieto výsledky genotoxicity (aneugenickým mechanizmom) sú inherentné s farmakologickou aktivitou zlúčeniny (inhibícia tubulínovej depolymerizácie).

Kabazitaxel nemal žiadny účinok na aktivitu pri párení alebo fertilitu liečených samcov potkanov. Avšak v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávky bola u potkanov pozorovaná degenerácia semenných včkov a atrofia semenotvorných kanálikov v semenníkoch a u psov bola pozorovaná testikulárna degenerácia (minimálna nekróza jednotlivých epitelových buniek v epididymis). Expozície u zvierat boli podobné alebo nižšie než u ľudí, ktorým boli podávané klinicky relevantné dávky kabazitaxelu.

Kabazitaxel indukoval embryofetálnu toxicitu u samíc potkanov, ktorým bol podávaný intravenózne raz denne v 6. až 17. gestačnom dni spojenú s materskou toxicitou, došlo k úmrtiu plodu a zníženiu priemernej hmotnosti plodu, ktoré súviselo s oneskorením skeletálnej osifikácie. Expozície u zvierat boli nižšie než u ľudí, ktorým boli podávané klinicky relevantné dávky kabazitaxelu. Kabazitaxel u myši prechádzal placentárnou bariérou.

U myši sa kabazitaxel a jeho metabolity vylučovali do materského mlieka v množstve až 1,5% podanej dávky viac ako 24 hodín.

#### Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Výsledky štúdií hodnotenia environmentálneho rizika naznačujú, že používanie Jevtany nepredstavuje významné riziko pre vodné životné prostredie (pozri časť 6.6 o likvidácii nepoužitého lieku).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Koncentrát

Polysorbát 80

Kyselina citrónová

#### Rozpúšťadlo

Etanol 96%

Voda na injekcie

## 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. PVC infúzne vaky alebo polyuretánové infúzne súpravy sa nesmú používať na prípravu a podávanie infúzneho roztoku.

## 6.3 Čas použiteľnosti

### Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

### Po otvorení

Injekčné liekovky s koncentrátom a rozpúšťadlom sa musia okamžite použiť. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ.

### Po počiatočnom zriedení koncentrátu s rozpúšťadlom

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 1 hodiny pri izbovej teplote (15°C-30°C). Z mikrobiologického hľadiska je nutné, aby sa použila zmes koncentrátu s rozpúšťadlom okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ a normálne by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, ak riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

### Po konečnom zriedení v infúznom vaku/fľaši

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku bola preukázaná po dobu 8 hodín pri izbovej teplote (vrátane 1 hodiny podávania infúzie) a 48 hodín pri uchovávaní v chladničke (vrátane 1 hodiny podávania infúzie).

Z mikrobiologického hľadiska je nutné, aby sa použila zmes koncentrátu s rozpúšťadlom okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ a normálne by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, ak riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.  
Neuchovávajúte v chladničke.

Podmienky na uchovávanie lieku po otvorení a nariedení, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedno balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku s koncentrátom a jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom:

- Koncentrát: 1,5 ml koncentrátu v 15 ml čírej sklenenej injekčnej liekovke (typ I), s uzáverom zo šedej chlórbutylovej gumy, ktorý je zapečatený hliníkovým vrchnákom a zakrytý bledozeleným plastovým odlamovacím viečkom. Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg kabazitaxelu na 1,5 ml nominálneho objemu (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml). Tento plniaci objem sa stanovil v priebehu vývoja Jevtany na kompenzáciu straty roztoku pri príprave premixu. Preplnenie zaručuje, že po zriedení **celým** obsahom priloženého rozpúšťadla pre Jevtanu, je minimálny využiteľný objem 6 ml premixu Jevtany s koncentráciou 10 mg/ml, čo zodpovedá uvádzanému množstvu 60 mg v jednej injekčnej liekovke.
- Rozpúšťadlo: 4,5 ml rozpúšťadla v 15 ml čírej sklenenej injekčnej liekovke (typ I), s uzáverom zo šedej chlórbutylovej gumy, ktorý je zapečatený zlatým hliníkovým vrchnákom a zakrytý bezfarebným plastovým odlamovacím viečkom. Nominálny objem jednej injekčnej liekovky je 4,5 ml (plniaci objem: 5,67 ml). Tento plniaci objem sa stanovil v priebehu vývoja Jevtany a po pridaní **celého** objemu rozpúšťadla k obsahu koncentrátu Jevtany 60 mg zaručuje preplnenie koncentráciu roztoku premixu Jevtany 10 mg/ml.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Jevtanu má pripravovať a podávať len personál vyškolený na prácu s cytostatikami. Tehotné ženy nesmú narábať s liekom. Tak ako aj pri iných antineoplastikách, je potrebné byť opatrný pri zaobchádzaní a príprave roztoku Jevtany a mať na pamäti používanie bezpečnostných prostriedkov, výbavu osobnej ochrany (napr. rukavice) a dodržiavanie postupu na prípravu. Ak sa Jevtana v ktoromkoľvek kroku počas narábania s ňou dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne umyte vodou.

Koncentrát na infúzny roztok sa má vždy pred pridaním do infúzneho roztoku riediť s **celým** dodávaným rozpúšťadlom.

Pred miešaním a riedením si pozorne prečítajte túto **CELÚ** časť. Jevtana vyžaduje **DVE** riedenia pred podaním. Postupujte podľa pokynov na prípravu uvedených nižšie.

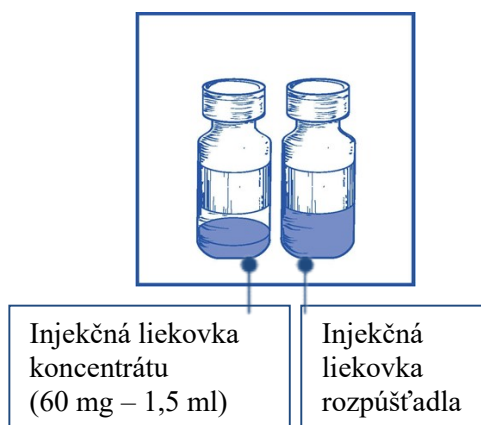
Poznámka: Obe injekčné liekovky Jevtany 60 mg/1,5 ml, injekčná liekovka koncentrátu (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml) a injekčná liekovka rozpúšťadla (plniaci objem: 5,67 ml), obsahujú preplnenie na kompenzáciu straty roztoku počas prípravy. Toto preplnenie zaručuje, že po zriedení **CELÝM** obsahom priloženého rozpúšťadla vznikne roztok obsahujúci 10 mg/ml kabazitaxelu.

Na prípravu infúzneho roztoku je nutné dodržať postup v nasledujúcich 2 krokoch a aseptické podmienky.

### Krok 1: Počiatočné zriedenie koncentrátu na infúzny roztok s dodávaným rozpúšťadlom.

#### Krok 1.1

Skontrolujte injekčnú liekovku koncentrátu a dodávaného rozpúšťadla. Roztok koncentrátu a rozpúšťadla musia byť číre.



#### Krok 1.2

Asepticky natiahnite **celý** obsah dodaného rozpúšťadla pomocou striekačky s upevnenou ihlou tak, že čiastočne natočíte injekčnú liekovku.

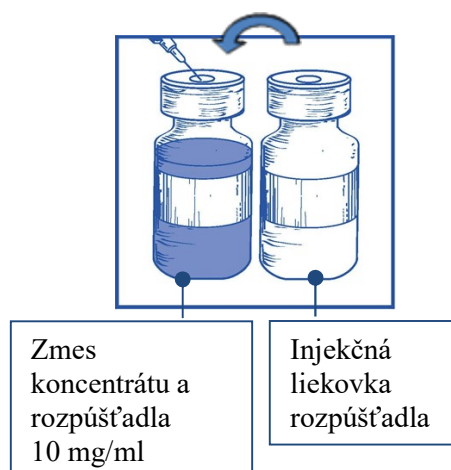


### Krok 1.3

Aplikujte **celý** obsah do príslušnej injekčnej liekovky s koncentrátom.

Aby ste pri aplikovaní rozpúšťadla minimalizovali spenenie, namierte ihlu na vnútornú stenu injekčnej liekovky s koncentrátom a pomaly aplikujte.

Po rekonštitúcii obsahuje výsledný roztok 10 mg/ml kabazitaxelu.



### Krok 1.4

Odstráňte injekčnú striekačku a ihlu a jemne manuálne premiešajte opakovaným prevracaním, pokiaľ nedosiahnete číry a homogénny roztok. Malo by to trvať približne 45 sekúnd.



Zmes koncentrátu a rozpúšťadla 10 mg/ml

### Krok 1.5

Nechajte tento roztok približne 5 minút odstáť a potom skontrolujte, či je roztok homogénny a číry.

Spenenie je normálne aj po uplynutí tohto času.



Zmes koncentrátu a rozpúšťadla 10 mg/ml

Výsledná zmes koncentrátu a rozpúšťadla obsahuje 10 mg/ml kabazitaxelu (minimálne 6 ml aplikovateľného objemu). Druhé riedenie sa musí urobiť okamžite (do 1 hodiny) podľa podrobného návodu uvedeného v kroku 2.

Na podanie predpísanej dávky môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka zmesi koncentrátu a rozpúšťadla.

### Krok 2: Druhé (konečné) riedenie na infúziu

### Krok 2.1

Asepticky natiahnite požadované množstvo zmesi koncentráту a rozpúšťadla (10 mg/ml kabazitaxelu) kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou ihlou. Napríklad dávka 45 mg Jevtany by si vyžadovala 4,5 ml zmesi koncentráту a rozpúšťadla pripravenej podľa postupu uvedeného v kroku 1.

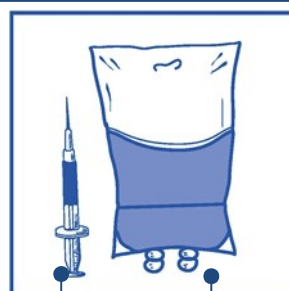
Keďže na stenách injekčnej liekovky tohto roztoku môže zostať pena, tak ako je to uvedené v postupe prípravy v kroku 1, odporúča sa umiestniť ihlu striekačky pri ťažení doprostred.



Zmes koncentrátu a rozpúšťadla 10 mg/ml

### Krok 2.2

Aplikujte do sterilnej infúznej nádoby bez obsahu PVC buď do 5% roztoku glukózy alebo do roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Koncentrácia infúzneho roztoku musí byť medzi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml.

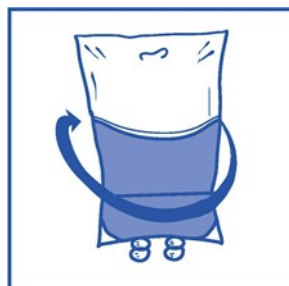


Požadované množstvo zmesi koncentrátu a rozpúšťadla

5 % roztok glukózy alebo roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)

### Krok 2.3

Odstráňte injekčnú striekačku a ručne premiešajte obsah infúzneho vaku alebo fľaše kývavým pohybom.



### Krok 2.4

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, výsledný infúzny roztok sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Infúzny roztok je supersaturovaný a preto môže po čase skryštalizovať. V takomto prípade sa roztok nesmie použiť a musí sa znehodnotiť.



Infúzny roztok sa má podať ihneď. Avšak čas použitia pri správnom uchovávaní môže byť dlhší, ak sú dodržané špeciálne podmienky popísané v časti 6.3.

Na podávanie sa odporúča použiť filter, ktorého nominálna veľkosť pórov je 0,22 mikrometrov (označovaný tiež 0,2 mikrometrov).

Nepoužívajte infúzne vaky alebo fľaše obsahujúce PVC alebo polyuretánové infúzne súpravy na prípravu a podávanie Jevtany.

Jevtana sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/676/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. marec 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. december 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Jevtana 60 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok  
kabazitaxel

**2. LIEČIVO**

1 ml koncentrátu obsahuje 40 mg kabazitaxelu.  
Jedna 1,5 ml injekčná liekovka s koncentrátom: obsahuje 60 mg kabazitaxelu.  
Injekčná liekovka koncentrátu (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml) a injekčná liekovka rozpúšťadla (plniaci objem: 5,67 ml) obsahujú preplnenie na kompenzáciu straty roztoku počas prípravy. Toto preplnenie zaručuje, že **po počiatočnom zriedení CELÝM obsahom injekčnej liekovky rozpúšťadla** bude koncentrácia kabazitaxelu 10 mg/ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky  
Injekčná liekovka s koncentrátom: polysorbát 80 a kyselina citrónová.  
Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: etanol 96% a voda na injekcie.  
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok.  
1 injekčná liekovka s 1,5 ml koncentrátu a 1 injekčná liekovka s 4,5 ml rozpúšťadla.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Jednorazové injekčné liekovky.

**POZOR: Požaduje sa riedenie v dvoch krokoch. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.**

Intravenózne použitie (infúzia) PO konečnom nariadení.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

CYTOTOXICKÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti nariedeného roztoku nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neuchovávať v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/676/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY na KONCENTRÁTE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Jevtana 60 mg sterilný koncentrát  
kabazitaxel

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Rozriediť s CELÝM priloženým rozpúšťadlom.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

1,5 ml  
10 mg/ml po prvom riedení.

**6. INÉ**

Roztok na IV infúziu po konečnom riedení (pozri písomnú informáciu pre používateľa).  
Obsahuje preplnenie.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY na ROZPÚŠŤADLE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

ROZPÚŠŤADLO pre Jevtanu

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Na riedenie použite **CELÝ obsah** (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

4,5 ml (96% etanol a voda na injekcie).

**6. INÉ**

Táto injekčná liekovka obsahuje preplnenie.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Jevtana 60 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok kabazitaxel**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Jevtana a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Jevtanu
3. Ako používať Jevtanu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jevtanu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Jevtana a na čo sa používa**

Názov vášho lieku je Jevtana. Všeobecný názov jeho účinnej látky je kabazitaxel. Patrí do skupiny liečiv, ktoré sa nazývajú „taxány“ a používajú sa na liečbu rakoviny.

Jevtana sa používa na liečbu rakoviny prostaty, ktorá ďalej postupovala po užívaní inej chemoterapie. Funguje tak, že zabráňuje bunkám rásť a množiť sa.

Ako súčasť vašej liečby budete každý deň užívať aj kortikosteroidy (prednizón alebo prednizolón) ústne. Požiadajte vášho lekára, aby vám dal informácie aj o tomto druhom lieku.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Jevtanu**

##### **Nepoužívajte Jevtanu**

- keď ste alergický (precitlivený) na kabazitaxel, iné taxány alebo polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte príliš nízky počet bielych krviniek (počet neutrofilov je menší alebo rovný 1500 /mm<sup>3</sup>),
- máte ťažkú abnormálnu funkciu pečene,
- nedávno ste boli zaočkovaný alebo sa chystáte byť zaočkovaný vakcínou proti žltej zimnici.

Keď sa vás týka čokoľvek z horeuvedeného, nesmiete dostávať Jevtanu. Ak si nie ste istý, pred použitím Jevtany sa poroďte so svojím lekárom.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Pred každou liečbou Jevtanou vám urobia krvné testy na kontrolu, či máte dostatok krviniek a dostatočnú funkciu pečene a obličiek na to, aby ste mohli dostať Jevtanu.

Ihneď oznámte lekárovi:

- ak máte horúčku. Počas liečby Jevtanou je väčšia pravdepodobnosť, že sa vám môže znížiť počet bielych krviniek. Váš lekár vám bude sledovať krv a váš celkový zdravotný stav kvôli

príznakom infekcie. Môže vám dať ďalšie lieky, ktoré udržiavajú počet bielych krviniek. U ľudí, ktorí majú nízky počet bielych krviniek, sa môžu vyskytnúť život ohrozujúce infekcie. Najskorším príznakom infekcie môže byť horúčka, preto ak máte horúčku, hneď to povedzte svojmu lekárovi.

- ak ste niekedy mali akúkoľvek alergiu. Počas liečby Jevtanou sa môžu vyskytnúť ťažké alergické reakcie.
- ak máte ťažkú alebo dlhotrvajúcu hnačku, pociťujete nevoľnosť (nauzea) alebo vraciate. Každá táto udalosť môže spôsobiť ťažkú dehydratáciu. Váš lekár vás možno bude musieť začať liečiť.
- ak spozorujete necitlivosť, brnenie, pálenie alebo zníženú citlivosť v rukách alebo nohách.
- ak máte akékoľvek problémy s krvácaním z čreva alebo zmenu zafarbenia stolice alebo bolesť žalúdka. Ak je krvácanie alebo bolesť závažná, váš lekár ukončí liečbu Jevtanou. Je to preto, že Jevtana môže zvyšovať riziko krvácania alebo prederavenia črevnej steny.
- ak máte problémy s obličkami.
- ak máte zožltnutú kožu a očné bielka, tmavý moč, silnú nevoľnosť (pocit choroby) alebo vracanie, pretože to môžu byť prejavy alebo príznaky problémov s pečeňou.
- ak spozorujete akékoľvek významné zvýšenie alebo zníženie objemu denného moču.
- ak máte krv v moči.

Keď sa vás týka čokoľvek z horeuvedeného, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže znížiť dávku Jevtany alebo ukončiť liečbu.

### **Iné lieky a Jevtana**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, lebo Jevtana môže ovplyvniť účinok iných liekov a iné lieky môžu ovplyvniť účinok Jevtany. Medzi takéto lieky patria:

- ketokonazol, rifampicín (proti infekciám);
- karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín (proti kŕčom);
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný pri depresii a iných stavoch);
- statíny (napr. simvastatín, lovastatín, atorvastatín, rosuvastatín alebo pravastatín) (na zníženie hladiny cholesterolu v krvi);
- valsartan (na hypertenziu);
- repaglinid (na liečbu cukrovky).

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte byť očkovaný v čase, keď užívate Jevtanu.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Jevtana nie je určená na použitie u žien.

Ak je vaša partnerka tehotná alebo by mohla otehotnieť, pri pohlavnom styku používajte prezervatív. Jevtana môže byť prítomná vo vašom semene a môže poškodiť plod. Odporúča sa, aby ste nespodili dieťa počas liečby a do 4 mesiacov po ukončení liečby a pred začatím liečby vyhľadajte poradenstvo o konzervácii spermií, pretože Jevtana môže zmeniť plodnosť u mužov.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Po užití tohto lieku môžete pociťovať únavu alebo závrat. Ak sa to stane, nevedzte vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

### **Jevtana obsahuje etanol (alkohol)**

Tento liek obsahuje 573 mg alkoholu (etanol) v jednej injekčnej liekovke rozpúšťadla. Množstvo v dávke tohto lieku zodpovedá množstvu menšiemu ako 1 l piva alebo 5 ml vína..

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadne znateľné účinky. Ak trpíte závislosťou na alkohole, ochorením pečene alebo máte epilepsiu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým, ako budete tento liek používať.

## **3. Ako používať Jevtanu**

### **Pokyny na používanie**

Pred použitím Jevtany vám budú podané lieky proti alergii, aby sa znížilo riziko alergických reakcií.

- Jevtanu vám podá lekár alebo zdravotná sestra.
- Jevtana sa pred podaním musí pripraviť (rozriediť). Praktické informácie pre lekárov, lekárnikov a zdravotné sestry na zaobchádzanie s Jevtanou a podávanie Jevtany sú súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľa.
- Jevtanu vám podajú do ciev vo forme infúzie (intravenózne použitie) trvajúcej približne 1 hodinu v nemocnici.
- Ako súčasť vašej liečby budete každý deň užívať ústami aj kortikosteroidy (prednizón alebo prednizolón).

### **V akom množstve a ako často sa Jevtana podáva**

- Zvyčajná dávka závisí od povrchu vášho tela. Lekár vám vypočíta povrch tela v metroch štvorcových (m<sup>2</sup>) a rozhodne, akú dávku budete dostávať.
- Obvyklé je, že infúziu budete dostávať každé 3 týždne.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Váš lekár sa s vami o tom porozpráva a vysvetlí vám potenciálne riziká a prínosy vašej liečby.

### **Ihneď navštívte lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

- horúčka (vysoká teplota). Je častá (postihuje menej ako 1 z 10 pacientov).
- závažná strata telesných tekutín (dehydratácia). Je častá (postihuje menej ako 1 pacienta z 10). Vyskytne sa vtedy, ak máte ťažkú alebo dlhotrvajúcu hnačku, horúčku alebo vraciate.

- závažná bolesť žalúdka alebo neutíchajúca bolesť žalúdka. Môže sa objaviť, ak došlo k prederaveniu steny žalúdka, pažeráku, tenkého alebo hrubého čreva (gastrointestinálna perforácia). Tento stav môže viesť k smrti.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

### **Ďalšie vedľajšie účinky:**

**Veľmi časté** (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu červených (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii)
- zníženie počtu krvných doštičiek (spôsobuje zvýšené riziko krvácania)
- strata chuti do jedla (anorexia)
- žalúdočná nevoľnosť, vrátane nutkania na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo zápcha
- bolesti chrbta
- krv v moči
- pocit únavy, slabosti alebo strata energie.

**Časté** (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 osôb):

- zmena vo vnímaní chuti
- dýchavičnosť
- kašeľ
- bolesť brucha
- dočasná strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov obnoví)
- bolesti kĺbov
- infekcia močových ciest
- nedostatok bielych krviniek spojený s horúčkou a infekciou
- necitlivosť, brnenie, pálenie alebo znížená citlivosť v rukách a nohách
- závrat
- bolesť hlavy
- zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku
- nepríjemný pocit v žalúdku, pálenie záhy alebo grganie
- bolesť žalúdka
- hemoroidy
- svalové kŕče
- bolestivé alebo časté močenie
- únik moču
- ochorenie obličiek alebo problémy s obličkami
- vredy v ústach alebo na perách
- infekcia alebo riziko infekcie
- vysoká hladina cukru v krvi
- nespavosť
- zmätenosť
- pocity úzkosti
- abnormálny pocit, bolesť alebo strata citlivosti v rukách a nohách
- problémy s rovnováhou
- rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca
- krvná zrazenina v nohe alebo v pľúcach
- začervenanie kože
- bolesť v ústach alebo hrdle
- krvácanie z konečníka
- nepríjemný pocit v svaloch, slabosť alebo bolesť svalov
- opuch nôh alebo chodidiel
- zimnica
- poruchy nechtov (zmena sfarbenia nechtov, oddeľovanie nechtov)

**Menej časté** (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 zo 100 osôb):

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvonenie v uchu
- pocit horúcej kože
- zápal močového mechúra, ktorý sa môže vyskytnúť, keď bol močový mechúr v minulosti vystavený liečbe ožarovaním (cystitída spôsobená zápalovou reakciou v mieste ožarovania).

**Neznáme** (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- intersticiálne ochorenie pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti pri dýchaní).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Jevtanu**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote do 30 °C. Neuchovávať v chladničke.

Informácie o uchovávaní a čase, kedy je po zriedení a pripravení Jevtanu možné použiť, sú uvedené v časti „Praktické informácie pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov na prípravu, podávanie a zaobchádzanie s Jevtanou“.

Nepoužitý liek alebo odpad z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Jevtana obsahuje**

Liečivo je kabazitaxel. Jeden ml koncentráту obsahuje 40 mg kabazitaxelu. Jedna injekčná liekovka koncentráту obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Ďalšie zložky sú polysorbát 80 a kyselina citrónová v koncentráte a etanol 96% a voda na injekcie v rozpúšťadle (pozri časť 2 „Jevtana obsahuje alkohol“).

Poznámka: Obe injekčné liekovky Jevtany 60 mg/1,5 ml, injekčná liekovka koncentrátu (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml) a injekčná liekovka rozpúšťadla (plniaci objem: 5,67 ml), obsahujú preplnenie na kompenzáciu straty roztoku počas prípravy. Toto preplnenie zaručuje, že po zriedení **CELÝM** obsahom priloženého rozpúšťadla vznikne roztok obsahujúci 10 mg/ml kabazitaxelu.

### **Ako vyzerá Jevtana a obsah balenia**

Jevtana je koncentrát a rozpúšťadlo na infúzy roztok (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, žltý až žltohnedý olejový roztok.

Rozpúšťadlo je číry a bezfarebný roztok.

Jedno balenie Jevtany obsahuje:

- Jednu jednorazovú injekčnú liekovku z číreho skla so zátkou zo šedej gumy, ktorý je zapečatený hliníkovým vrchnákom a zakrytý bledozeleným plastovým odlamovacím viečkom, obsahujúcu 1,5 ml koncentrátu (nominálny objem).
- Jednu jednorazovú injekčnú liekovku z číreho skla so zátkou zo šedej gumy, ktorý je zapečatený zlatým hliníkovým vrchnákom a zakrytý bezfarebným plastovým odlamovacím viečkom, obsahujúcu 4,5 ml rozpúšťadla (nominálny objem).

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39.800.536389

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39.800.536389

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/YYYY**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.**

**PRAKTICKÉ INFORMÁCIE PRE LEKÁROV ALEBO ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV NA PRÍPRAVU, PODÁVANIE A ZAOBCHÁDZANIE S JEVTANOU 60 MG/1,5 ML KONCENTRÁT A ROZPÚŠŤADLO NA INFÚZNY ROZTOK**

Táto informácia dopĺňa časti 3 a 5 písomnej informácie pre používateľa.  
Je dôležité, aby ste si pred prípravou infúzneho roztoku prečítali celý postup prípravy.

**Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sa používajú na riedenie.

**Čas použiteľnosti a špeciálne upozornenia na uchovávanie**

**Balenie Jevtana 60 mg koncentrát a rozpúšťadlo**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajúte v chladničke.

**Po otvorení**

Injekčné liekovky s koncentrátom a rozpúšťadlom sa musia okamžite použiť. Ak sa nepoužijú ihneď, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ. Z mikrobiologického hľadiska je nutné, aby dvojkrokový proces riedenia prebiehal v kontrolovaných a aseptických podmienkach (pozri nižšie „Opatrenia pri používaní a podávaní“).

**Po počiatočnom zriedení** Jevtany 60 mg koncentráta s **celým** obsahom injekčnej liekovky rozpúšťadla bola chemická a fyzikálna stabilita pri používaní preukázaná po dobu 1 hodiny pri izbovej teplote.

**Po konečnom zriedení v infúznom vaku/flaši**

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku bola preukázaná po dobu 8 hodín pri izbovej teplote (15°C – 30°C) vrátane 1 hodiny podávania infúzie a 48 hodín pri uchovávaní v chladničke vrátane 1 hodiny podávania infúzie.

Z mikrobiologického hľadiska je nutné, aby sa použil infúzny roztok okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ a normálne čas nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, ak riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

**Opatrenia pri príprave a podávaní**

Tak ako aj pri iných antineoplastických látkach, je potrebné byť opatrný pri zaobchádzaní a príprave roztoku Jevtany a mať na pamäti používanie bezpečnostných prostriedkov, výbavu osobnej ochrany (napr. rukavice) a dodržiavanie postupu na prípravu.

Ak sa Jevtana v ktoromkoľvek kroku počas narábania s ňou dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne umyte vodou.

Jevtanu má pripravovať a podávať len personál vyškolený na prácu s cytostatikami. Tehotné ženy nesmú narábať s liekom.

Koncentrát na infúzny roztok sa má vždy pred pridaním do infúzneho roztoku riediť s **celým** dodávaným rozpúšťadlom.

## Postup pri príprave

Pred miešaním a riedením si pozorne prečítajte túto **CELÚ** časť. Jevtana vyžaduje **DVE** riedenia pred podaním. Postupujte podľa pokynov na prípravu uvedených nižšie.

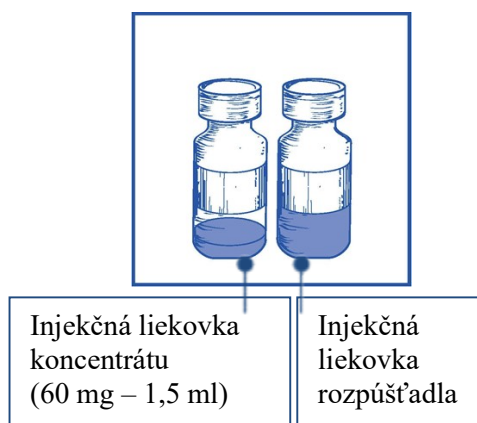
Poznámka: Obe injekčné liekovky Jevtany 60 mg/1,5 ml, injekčná liekovka koncentráту (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml) a injekčná liekovka rozpúšťadla (plniaci objem: 5,67 ml), obsahujú preplnenie na kompenzáciu straty roztoku počas prípravy. Toto preplnenie zaručuje, že po zriedení **CELÝM** obsahom priloženého rozpúšťadla vznikne roztok obsahujúci 10 mg/ml kabazitaxelu.

Na prípravu infúzneho roztoku je nutné dodržať postup v nasledujúcich 2 krokoch a aseptické podmienky.

### Krok 1: Počiatočné zriedenie koncentrátu na infúzny roztok s dodávaným rozpúšťadlom.

#### Krok 1.1

Skontrolujte injekčnú liekovku koncentrátu a dodávaného rozpúšťadla. Roztok koncentrátu musí byť číry.



#### Krok 1.2

Asepticky natiahnite **celý** obsah dodaného rozpúšťadla pomocou striekačky s upevnenou ihlou tak, že čiastočne natočíte injekčnú liekovku.

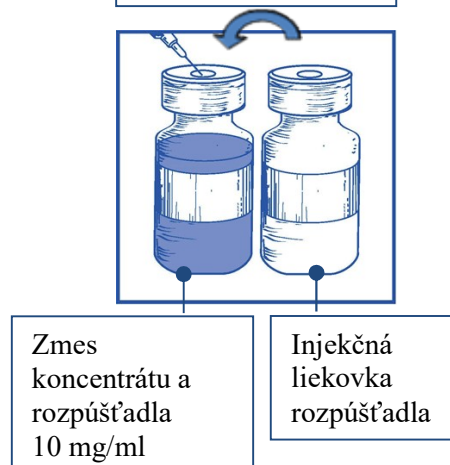


#### Krok 1.3

Aplikujte **celý** obsah do príslušnej injekčnej liekovky s koncentrátom.

Aby ste pri aplikovaní rozpúšťadla minimalizovali spenenie, namierte ihlu na vnútornú stenu injekčnej liekovky s koncentrátom a pomaly aplikujte.

Po rekonštitúcii obsahuje výsledný roztok 10 mg/ml kabazitaxelu.



### Krok 1.4

Odstráňte injekčnú striekačku a ihlu a jemne manuálne premiešajte opakovaným prevracaním, pokiaľ nedosiahnete číry a homogénny roztok. Malo by to trvať približne 45 sekúnd.



Zmes koncentráту a rozpúšťadla 10 mg/ml

### Krok 1.5

Nechajte tento roztok približne 5 minút odstáť a potom skontrolujte, či je roztok homogénny a číry.

Spenenie je normálne aj po uplynutí tohto času.



Zmes koncentrátu a rozpúšťadla 10 mg/ml

Výsledná zmes koncentrátu a rozpúšťadla obsahuje 10 mg/ml kabazitaxelu (minimálne 6 ml aplikovateľného objemu). Druhé riedenie sa musí urobiť okamžite (do 1 hodiny) podľa podrobného návodu uvedeného v kroku 2.

Na podanie predpísanej dávky môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka zmesi koncentrátu a rozpúšťadla.

## Krok 2: Druhé (konečné) riedenie na infúziu

### Krok 2.1

Asepticky natiahnite požadované množstvo zmesi koncentrátu a rozpúšťadla (10 mg/ml kabazitaxelu) kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou ihlou. Napríklad dávka 45 mg Jevtany by si vyžadovala 4,5 ml zmesi koncentrátu a rozpúšťadla pripravenej podľa postupu uvedeného v kroku 1.

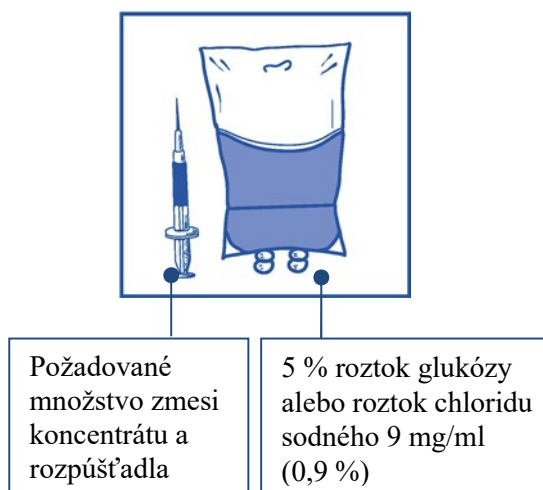
Keďže na stenách injekčnej liekovky tohto roztoku môže zostať pena, tak ako je to uvedené v postupe prípravy v kroku 1, odporúča sa umiestniť ihlu striekačky pri ťažovaní doprostred.



Zmes koncentrátu a rozpúšťadla 10 mg/ml

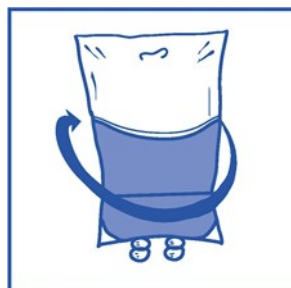
## Krok 2.2

Aplikujte do sterilnej infúznej nádoby bez obsahu PVC buď do 5% roztoku glukózy alebo do roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Koncentrácia infúzneho roztoku musí byť medzi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml.



## Krok 2.3

Odstráňte injekčnú striekačku a ručne premiešajte obsah infúzneho vaku alebo fľaše kývavým pohybom.



## Krok 2.4

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, výsledný infúzny roztok sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Infúzny roztok je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. V takomto prípade sa roztok nesmie použiť a musí sa znehodnotiť.



Infúzny roztok sa má podať ihneď. Avšak čas použitia pri správnom uchovávaní môže byť dlhší, ak sú dodržané špeciálne podmienky popísané v časti **Čas použiteľnosti a špeciálne upozornenia na uchovávanie** vyššie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## Spôsob podávania

Jevtana sa podáva vo forme 1-hodinovej infúzie.

Na podávanie sa odporúča použiť filter, ktorého nominálna veľkosť pórov je 0,22 mikrometrov (označovaný tiež ako 0,2 mikrometrov).

Na prípravu a podávanie infúzneho roztoku nepoužívajte PVC infúzne vaky alebo fľaše alebo polyuretánové infúzne súpravy.