

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml des Konzentrates enthält 40 mg Cabazitaxel.

Jede Durchstechflasche mit 1,5 ml Konzentrat enthält 60 mg Cabazitaxel.

Nach der initialen Verdünnung mit dem gesamten Lösungsmittel enthält jeder ml der Lösung 10 mg Cabazitaxel.

Sonstige Bestandteile:

Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 573,3 mg Ethanol 96 %.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Das Konzentrat ist eine klare gelbe bis bräunlich gelbe ölige Lösung.

Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von JEV-TANA sollte auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind, und sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen. Möglichkeiten zur Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hypotonie und Bronchospasmus müssen vorhanden sein (siehe Abschnitt 4.4).

Medikamentöse Vorbehandlung

Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und deren Schweregrad zu vermindern, wird die Gabe folgender intravenöser Arzneimittel mindestens 30 Minuten vor jeder Anwendung von JEV-TANA empfohlen:

- Antihistaminikum (5 mg Dexchlorpheniramin oder 25 mg Diphenhydramin oder ein vergleichbares Antihistaminikum),
- Kortikosteroid (8 mg Dexamethason oder ein vergleichbares Kortikosteroid) und
- H₂-Antagonist (Ranitidin oder ein vergleichbarer H₂-Antagonist) (siehe Abschnitt 4.4).

Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen und kann je nach Bedarf oral oder intravenös gegeben werden.

Um Komplikationen wie Nierenversagen zu vermeiden, muss während der Behandlung eine ausreichende Hydratation des Patienten sichergestellt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von JEVTANA ist 25 mg/m², verabreicht als 1-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon während der gesamten Behandlung.

Dosisanpassungen

Wenn bei Patienten folgende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis geändert werden [Schweregrade beziehen sich auf die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 4.0)]:

Tabelle 1 – Empfohlene Dosisänderungen im Falle von Nebenwirkungen bei mit Cabazitaxel behandelten Patienten

Nebenwirkungen	Dosisänderung
Länger anhaltende Neutropenie ≥ Grad 3 (länger als 1 Woche) trotz entsprechender Behandlung einschließlich G-CSF	Behandlung bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von > 1.500 Zellen/mm ³ aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m ² auf 20 mg/m ² reduzieren
Febrile Neutropenie oder neutropenische Infektion	Behandlung bis zum Erreichen einer Verbesserung oder einer Normalisierung und einer Neutrophilenzahl von > 1.500 Zellen/mm ³ aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m ² auf 20 mg/m ² reduzieren
Diarrhö ≥ Grad 3 oder anhaltende Diarrhö trotz entsprechender Behandlung einschließlich Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution	Behandlung bis zur Verbesserung oder Normalisierung aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m ² auf 20 mg/m ² reduzieren
Periphere Neuropathie ≥ Grad 2	Behandlung bis zur Verbesserung aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m ² auf 20 mg/m ² reduzieren

Die Behandlung mit JEVTANA sollte abgebrochen werden, falls bei einem Patienten weiterhin eine dieser Reaktionen bei einer Dosis von 20 mg/m² auftritt.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Cabazitaxel bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (Bilirubin ≥ 1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT ≥ 1,5-Fache der oberen Normalwerte) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cabazitaxel wird nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CL_{CR}): 50 bis 80 ml/min) ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Für Patienten mit mäßig (CL_{CR}: 30 bis 50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion sind begrenzte Daten verfügbar und für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CL_{CR} < 30 ml/min) oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium sind keine Daten verfügbar. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Für die Anwendung von Cabazitaxel bei älteren Patienten wird keine spezielle Anpassung der Dosis empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A sind, sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von JEV TANA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse und Polyurethan-Infusionsbestecke verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cabazitaxel, gegen andere Taxane oder einen der sonstigen Bestandteile in der Formulierung, einschließlich Polysorbat 80.
- Bei einer Neutrophilenzahl kleiner als $1.500/\text{mm}^3$.
- Bei eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin \geq 1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT \geq 1,5-Fache der oberen Normalwerte).
- Gleichzeitige Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn der Infusion von Cabazitaxel sollten alle Patienten eine medikamentöse Vorbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollen insbesondere während der ersten und zweiten Infusion engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Überempfindlichkeitsreaktionen können innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion von Cabazitaxel auftreten, so dass die Möglichkeit zur Behandlung von Hypotonie und Bronchospasmus vorhanden sein muss. Es können schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, insbesondere generalisierter Hautausschlag/Erythem, Hypotonie und Bronchospasmus. Bei schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Cabazitaxel-Infusion sofort abzubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit JEV TANA abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Risiko einer Neutropenie

Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, können gemäß den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) und/oder gemäß aktuellen institutionellen Leitlinien prophylaktisch mit G-CSF behandelt werden, um das Risiko neutropenischer Komplikationen (febrile Neutropenie, lang anhaltende Neutropenie oder neutropenische Infektion) zu vermindern oder diese zu behandeln. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die klinische Hochrisikofaktoren (Alter über 65 Jahre, schlechter Allgemeinzustand, vorhergehende Episoden febriler Neutropenie, intensive vorhergehende Strahlentherapie, schlechter Ernährungszustand oder andere schwerwiegende Komorbiditäten) aufweisen, aufgrund deren sie für häufigere durch eine lang anhaltende Neutropenie bedingte Komplikationen prädisponiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien vermindert.

Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Cabazitaxel (siehe Abschnitt 4.8). Während Zyklus 1 und vor jedem weiteren Behandlungszyklus sind wöchentliche Differenzialblutbildkontrollen erforderlich, um die Dosis bei Bedarf anpassen zu können.

Falls trotz entsprechender Behandlung eine febrile Neutropenie oder eine länger anhaltende Neutropenie auftritt, soll die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung der Patienten darf erst bei Erreichen einer Neutrophilenzahl von mindestens $1.500/\text{mm}^3$ wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Risiko von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Dehydratation

Wenn Patienten nach der Behandlung mit Cabazitaxel unter Diarrhö leiden, können sie mit den üblichen Antidiarrhoika behandelt werden. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten sollten eingeleitet werden. Bei Patienten, die vorher eine Bestrahlung im Bauch-Becken-Bereich erhalten haben, kann Diarrhö häufiger auftreten. Bei Patienten, die 65 Jahre alt oder älter sind, kommt Dehydratation häufiger vor. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten und zur Überwachung und Korrektur der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliumwertes, sollten eingeleitet werden. Bei Auftreten einer Diarrhö \geq Grad 3 können ein Aussetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Wenn Patienten unter Übelkeit oder Erbrechen leiden, können sie mit den üblichen Antiemetika behandelt werden.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten, wurden Fälle von peripherer Neuropathie, peripherer sensorischer Neuropathie (z. B. Parästhesien, Dysästhesien) und peripherer motorischer Neuropathie beobachtet. Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollen angewiesen werden ihren Arzt vor dem Fortführen der Behandlung zu informieren, wenn sich Symptome der Neuropathie, wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Gefühllosigkeit oder Schwäche entwickeln. Ärzte sollen vor jeder Behandlung prüfen, ob eine Neuropathie vorliegt oder sich verschlechtert hat. Die Behandlung sollte ausgesetzt werden, bis die Symptome sich gebessert haben. Bei einer persistierenden peripheren Neuropathie \geq Grad 2 sollte die Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² auf 20 mg/m² reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Risiko eines Nierenversagens

Nierenfunktionsstörungen, die im Zusammenhang mit Sepsis, schwerer Dehydratation aufgrund von Diarrhö oder Erbrechen und obstruktiver Uropathie auftraten, wurden berichtet. Nierenversagen einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang wurde beobachtet. Bei Nierenfunktionsstörungen sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, um die Ursache herauszufinden und eine intensive Behandlung der Patienten einzuleiten, wenn dies auftritt.

Während der Behandlung mit Cabazitaxel soll eine ausreichende Hydratation sichergestellt werden. Der Patient soll angewiesen werden, jede Änderung des täglichen Urinvolumens sofort mitzuteilen. Vor Beginn der Behandlung, mit jeder Blutuntersuchung sowie immer wenn der Patient eine Veränderung der Urinmenge mitteilt, sollte der Serumkreatininwert gemessen werden. Bei Auftreten von Nierenversagen \geq Grad 3 gemäß CTCAE 4.0 ist die Behandlung mit Cabazitaxel abzubrechen.

Risiko von Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen wurden berichtet, am häufigsten Tachykardie und Vorhofflimmern (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (\geq 65 Jahre) können bestimmte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und febrile Neutropenie vermehrt auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Behandlung mit JEVTANA kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Patienten mit Anämie

Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert $<$ 10 g/dl ist Vorsicht geboten und es sollten je nach klinischer Indikation geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Sonstige Bestandteile

Das Lösungsmittel enthält 573,3 mg Ethanol 96 % (15 Vol.-%), entsprechend 14 ml Bier oder 6 ml Wein.

Ein gesundheitliches Risiko besteht bei Alkoholkranken und ist zudem bei Hochrisikogruppen, wie z. B. Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien bezüglich Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel hauptsächlich (zu 80 % bis 90 %) durch CYP3A metabolisiert wird und CYP3A inhibiert.

CYP3A-Inhibitoren

Es wurden zwar keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen von Cabazitaxel mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) zu einem Anstieg der Konzentration von Cabazitaxel führt. Aus diesem Grund soll die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren vermieden werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mäßig starker CYP3A-Inhibitoren ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A-Induktoren

Es wurden zwar keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen von Cabazitaxel mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) zu einem Abfall der Konzentration von Cabazitaxel führt. Aus diesem Grund soll die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2). Außerdem sollten die Patienten keine Johanniskrautpräparate einnehmen.

Impfungen

Die Gabe von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch die Chemotherapie geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann aber vermindert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cabazitaxel bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternotoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Außerdem wurde gezeigt, dass Cabazitaxel die Plazentaschranke überschreitet (siehe Abschnitt 5.3). Wie auch andere zytotoxische Arzneimittel kann Cabazitaxel bei behandelten schwangeren Frauen Schädigungen des Embryos hervorrufen.

Die Anwendung von Cabazitaxel während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten bei Tieren zeigten, dass Cabazitaxel und seine Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Cabazitaxel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel das Fortpflanzungssystem von männlichen Ratten und Hunden schädigt, es wurde jedoch kein Einfluss auf die männliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der pharmakologischen Aktivität der Taxane, ihrem genotoxischen Potenzial und der Tatsache, dass mehrere Stoffe aus dieser Arzneimittelklasse in tierexperimentellen Studien eine Beeinflussung der Fertilität gezeigt haben, können Auswirkungen auf die männliche Fertilität beim Menschen jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der möglichen Effekte auf die männlichen Keimzellen und einer möglichen Exposition über die Samenflüssigkeit sollten Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, während der gesamten Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis Cabazitaxel eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Wegen einer möglichen Exposition über die Samenflüssigkeit sollten Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, während der Behandlung verhindern, dass eine andere Person mit dem Ejakulat in Kontakt kommt. Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Basierend auf dem Sicherheitsprofil kann Cabazitaxel einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es Ermüdung und Schwindel auslösen kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie diese Nebenwirkungen während der Behandlung bei sich beobachten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von JEVTANA in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurde bei 371 Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom beurteilt, die in einer randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie mit 25 mg/m² Cabazitaxel einmal alle 3 Wochen behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 6 Zyklen JEVTANA.

Die am häufigsten ($\geq 10\%$) auftretenden Nebenwirkungen in allen Schweregraden waren Anämie (97,3%), Leukopenie (95,6%), Neutropenie (93,5%), Thrombozytopenie (47,4%) und Diarrhö (46,6%). Die am häufigsten ($\geq 5\%$) auftretenden Nebenwirkungen \geq Grad 3 in der JEVTANA-Gruppe waren Neutropenie (81,7%), Leukopenie (68,2%), Anämie (10,5%), febrile Neutropenie (7,5%), Diarrhö (6,2%).

Bei 68 Patienten (18,3%), die JEVTANA erhielten, kam es aufgrund von Nebenwirkungen zu einem Abbruch der Behandlung. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung mit JEVTANA führte, war Neutropenie.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 gemäß der MedDRA-Systemorganklassen-Terminologie und der Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Bedeutung dargestellt. Die Schwere der Nebenwirkungen wird gemäß CTCAE 4.0 eingestuft (Grad $\geq 3 = G \geq 3$). Die Häufigkeitsangaben basieren auf allen Schweregraden und sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen und hämatologische Auffälligkeiten, die bei der Behandlung mit JEVTANA in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der TROPIC-Studie berichtet wurden (n=371)

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Alle Schweregrade n (%)		Grad ≥ 3 n (%)
		Sehr häufig	Häufig	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	septischer Schock		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Zellulitis		6 (1,6)	2 (0,5)
	Harnwegsinfektionen		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influenza		11 (3)	0
	Zystitis		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infektionen der oberen Atemwege		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidiasis		4 (1,1)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anämie ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopenie ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Thrombozytopenie ^a	176 (47,4)		15 (4)
	febrile Neutropenie		28 (7,5)	28 (7,5)
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit		5 (1,3)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	59 (15,9)		3 (0,8)
	Dehydratation		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglykämie		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokaliämie		4 (1,1)	2 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	Angst		11 (3)	0
	Verwirrheitszustände		5 (1,3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörungen	41 (11,1)		0
	periphere Neuropathie		30 (8,1)	2 (0,5)
	periphere sensorische Neuropathie		20 (5,4)	1 (0,3)
	Schwindelgefühl		30 (8,1)	0
	Kopfschmerzen		28 (7,5)	0
	Parästhesie		17 (4,6)	0
	Lethargie		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hypoästhesie		5 (1,3)	0
Augenerkrankungen	Konjunktivitis		5 (1,3)	0
	verstärkte Tränensekretion		5 (1,3)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vertigo		5 (1,3)	0
Herzerkrankungen*	Vorhofflimmern		4 (1,1)	2 (0,5)
	Tachykardie		6 (1,6)	0
Gefäßerkrankungen	Hypotonie		20 (5,4)	2 (0,5)
	tiefe Beinvenenthrombose		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hypertonie		6 (1,6)	1 (0,3)
	Orthostasesyndrom		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hitzewallungen		5 (1,3)	0
	Hitzegefühl		4 (1,1)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe	44 (11,9)		5 (1,3)
	Husten	40 (10,8)		0
	Schmerzen im Oropharynx		13 (3,5)	0

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Alle Schweregrade n (%)		Grad ≥ 3 n (%)
		Sehr häufig	Häufig	
	Pneumonie		9 (2,4)	6 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	173 (46,6)		23 (6,2)
	Übelkeit	127 (34,2)		7 (1,9)
	Erbrechen	84 (22,6)		7 (1,9)
	Obstipation	76 (20,5)		4 (1,1)
	Abdominalschmerz	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dyspepsie		25 (6,7)	0
	Schmerzen im Oberbauch		20 (5,4)	0
	Hämorrhoiden		14 (3,8)	0
	gastroösophageale Refluxkrankheit		12 (3,2)	0
	Rektalblutung		8 (2,2)	2 (0,5)
	Mundtrockenheit		8 (2,2)	1 (0,3)
	Blähungen		5 (1,3)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	37 (10)		0
	trockene Haut		9 (2,4)	0
	Erythem		5 (1,3)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	60 (16,2)		14 (3,8)
	Arthralgie	39 (10,5)		4 (1,1)
	Schmerz in einer Extremität		30 (8,1)	6 (1,6)
	Muskelspasmen		27 (7,3)	0
	Myalgie		14 (3,8)	1 (0,3)
	Schmerzen in der Brustmuskulatur		11 (3)	1 (0,3)
	Flankenschmerz		7 (1,9)	3 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	akutes Nierenversagen		8 (2,2)	6 (1,6)
	chronisches Nierenversagen		7 (1,9)	6 (1,6)
	Dysurie		25 (6,7)	0
	Nierenkolik		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hämaturie	62 (16,7)		7 (1,9)
	Pollakisurie		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hydronephrose		9 (2,4)	3 (0,8)
	Harnretention		9 (2,4)	3 (0,8)
	Harninkontinenz		9 (2,4)	0
	Harnleiterobstruktion		7 (1,9)	5 (1,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen im Beckenbereich		7 (1,9)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	136 (36,7)		18 (4,9)
	Asthenie	76 (20,5)		17 (4,6)
	Fieber	45 (12,1)		4 (1,1)
	peripheres Ödem		34 (9,2)	2 (0,5)
	Schleimhautentzündung		22 (5,9)	1 (0,3)
	Schmerzen		20 (5,4)	4 (1,1)
	Brustkorbschmerz		9 (2,4)	2 (0,5)
	Ödem		7 (1,9)	1 (0,3)
	Schüttelfrost		6 (1,6)	0
	Unwohlsein		5 (1,3)	0
	Untersuchungen	Gewichtsabnahme		32 (8,6)
erhöhte Aspartataminotransferase			4 (1,1)	0
erhöhte Transaminasen			4 (1,1)	0

^aBasierend auf Laborwerten.

*Siehe unten stehender detaillierter Abschnitt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie und neutropeniebedingte klinische Ereignisse

Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenien \geq Grad 3 betrug 81,7 %, basierend auf Laborwerten. Die Häufigkeiten des Auftretens von klinisch relevanter Neutropenie und febriler Neutropenie \geq Grad 3 betragen 21,3 % und 7,5 %. Neutropenie war die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung mit dem Arzneimittel führte (2,4 %).

Neutropeniebedingte Komplikationen umfassten neutropenische Infektionen (0,5 %), neutropenische Sepsis (0,8 %) und septischen Schock (1,1 %), die in einigen Fällen einen tödlichen Verlauf nahmen. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien verminderte (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen

Die Ereignisse im Bereich Herzerkrankungen traten in allen Schweregraden häufiger unter Cabazitaxel auf, 6 Patienten (1,6 %) hatten Herzrhythmusstörungen \geq Grad 3. Die Inzidenz von Tachykardien betrug unter Cabazitaxel 1,6 %, davon erreichte keine \geq Grad 3. Die Inzidenz von Vorhofflimmern betrug 1,1 % in der Cabazitaxel-Gruppe. Fälle von Herzinsuffizienz mit Herzversagen traten häufiger unter Cabazitaxel auf, dieses Ereignis wurde für 2 Patienten berichtet (0,5 %). Ein Patient in der Cabazitaxel-Gruppe verstarb aufgrund von Herzinsuffizienz mit Herzversagen. Kammerflimmern mit Todesfolge wurde bei einem Patienten (0,3 %) und Herzstillstand bei 2 Patienten (0,5 %) berichtet. Keiner der Fälle wurde durch die Prüfarzte auf die Cabazitaxel-Gabe zurückgeführt.

Sonstige Auffälligkeiten der Laborwerte

Die Häufigkeiten des Auftretens von Anämien \geq Grad 3, erhöhten Laborwerten für AST, ALT und Bilirubin betragen 10,6 %, 0,7 %, 0,9 % und 0,6 %.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2)

Andere spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 371 Patienten, die in der Prostatakarzinom-Studie mit JEVTANA behandelt wurden, waren 240 Patienten 65 Jahre und älter, 70 Patienten davon waren älter als 75 Jahre.

Bei den folgenden Nebenwirkungen wurde eine um \geq 5 % höhere Häufigkeit des Auftretens bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten berichtet: Ermüdung (40,4 % vs. 29,8 %), klinisch relevante Neutropenie (24,2 % vs. 17,6 %), Asthenie (23,8 % vs. 14,5 %), Fieber (14,6 % vs. 7,6 %), Schwindel (10,0 % vs. 4,6 %), Harnwegsinfektionen (9,6 % vs. 3,1 %) und Dehydratation (6,7 % vs. 1,5 %).

Die Häufigkeit des Auftretens der folgenden Nebenwirkungen \geq Grad 3 war bei Patienten im Alter von \geq 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten höher: Neutropenie, basierend auf pathologischen Laborwerten (86,3 % vs. 73,3 %), klinisch relevante Neutropenie (23,8 % vs. 16,8 %) und febrile Neutropenie (8,3 % vs. 6,1 %) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für JEVTANA bekannt. Die zu erwartenden Komplikationen bei einer Überdosierung würden in einer Verstärkung der Nebenwirkungen, z. B. der Knochenmarkssuppression und der gastrointestinalen Störungen bestehen.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient in einen spezialisierten Bereich gebracht und engmaschig überwacht werden. Nachdem eine Überdosierung bei den Patienten festgestellt wurde, sollen sie schnellstmöglich mit G-CSF behandelt werden. Zur Behandlung der Symptome sollten weitere geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Taxane, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**.

Wirkmechanismus

Cabazitaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer Störung des Mikrotubuli-Netzwerkes in den Zellen beruht. Cabazitaxel bindet an Tubulin und unterstützt dessen Einbau in Mikrotubuli, während es gleichzeitig einem Abbau der Mikrotubuli entgegenwirkt. Dies führt zur Stabilisierung der Mikrotubuli und in der Folge zur Hemmung zellulärer Funktionen in Mitose und Interphase.

Pharmakodynamische Wirkungen

Cabazitaxel zeigte ein breites Spektrum antitumorale Wirkung gegen fortgeschrittene humane Tumor-Xenotransplantate in Mäusen. Cabazitaxel ist bei Docetaxel-sensitiven Tumoren wirksam. Außerdem zeigte Cabazitaxel eine Aktivität bei Tumormodellen, die nicht auf eine Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, ansprechen.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von JEVTANA in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurden in einer randomisierten, offenen, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie bei Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt waren, beurteilt.

Die Gesamtüberlebenszeit war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Sekundäre Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS [definiert als Zeitspanne zwischen der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Tumorprogression, Anstieg des prostataspezifischen Antigens [PSA], Schmerzprogression oder Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat]), Tumoransprechrate, wobei die Beurteilung des Ansprechens solider Tumore nach den RECIST-Kriterien erfolgte, PSA-Progression (definiert als ein ≥ 25 %iger oder > 50 %iger Anstieg bei PSA-Non-Respondern bzw. PSA-Respondern), Ansprechen des PSA (ein Abfall des Serum-PSA-Spiegels um mindestens 50 %), Schmerzprogression (bewertet mittels der Schmerzskala *Present Pain Intensity* [PPI] mit einem Fragebogen nach McGill-Melzack und einem Analgetika-Score [AS]) und Schmerzansprechen (definiert als Reduktion des PPI um mindestens 2 Punkte im Vergleich zum medianen Ausgangswert und gleichzeitig kein Anstieg des AS oder Reduktion des Analgetikaverbrauchs um ≥ 50 % im Vergleich zum durchschnittlichen Ausgangswert des AS und gleichzeitig kein Anstieg des Schmerzes).

Insgesamt wurden 755 Patienten randomisiert und entweder einer Behandlung mit 25 mg/m² JEVTANA intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon über maximal 10 Zyklen (n = 378) oder einer Behandlung mit 12 mg/m² Mitoxantron intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon über maximal 10 Zyklen (n = 377) zugeordnet.

In diese Studie wurden Patienten über 18 Jahre mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom und nach den RECIST-Kriterien messbarer Erkrankung oder nicht messbarer Erkrankung mit erhöhtem PSA-Spiegel oder Auftreten neuer Läsionen sowie einem Allgemeinzustand von 0–2 gemäß ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) eingeschlossen. Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen: Neutrophilenzahl $> 1.500/\text{mm}^3$, Thrombozyten $> 100.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $> 10 \text{ g/dl}$, Kreatinin $< 1,5$ -Fache des oberen Normalwertes, Gesamtbilirubin < 1 -Fache des oberen Normalwertes, AST und ALT $< 1,5$ -Fache der oberen Normalwerte.

Patienten mit einer Anamnese von dekompensierter Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder Patienten mit unkontrollierten Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris und/oder Hypertonie wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Demografische Merkmale einschließlich Alter, ethnische Zugehörigkeit und ECOG-Allgemeinzustand (0–2) waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. In der JEVTANA-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 68 Jahren (Spanne 46–92), und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war 83,9 % Kaukasier, 6,9 % Asiaten, 5,3 % Patienten mit schwarzer Hautfarbe und 4 % andere ethnische Zugehörigkeit.

Die mediane Zyklenanzahl betrug 6 in der JEVTANA-Gruppe und 4 in der Mitoxantron-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die die Studienbehandlung beendet haben (10 Zyklen), betrug 29,4 % in der JEVTANA-Gruppe und 13,5 % in der Vergleichsgruppe.

Die Gesamtüberlebenszeit war mit JEVTANA signifikant länger im Vergleich zu Mitoxantron (15,1 Monate vs. 12,7 Monate) mit einer 30%igen Reduktion des Todesfallrisikos im Vergleich zu Mitoxantron (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1).

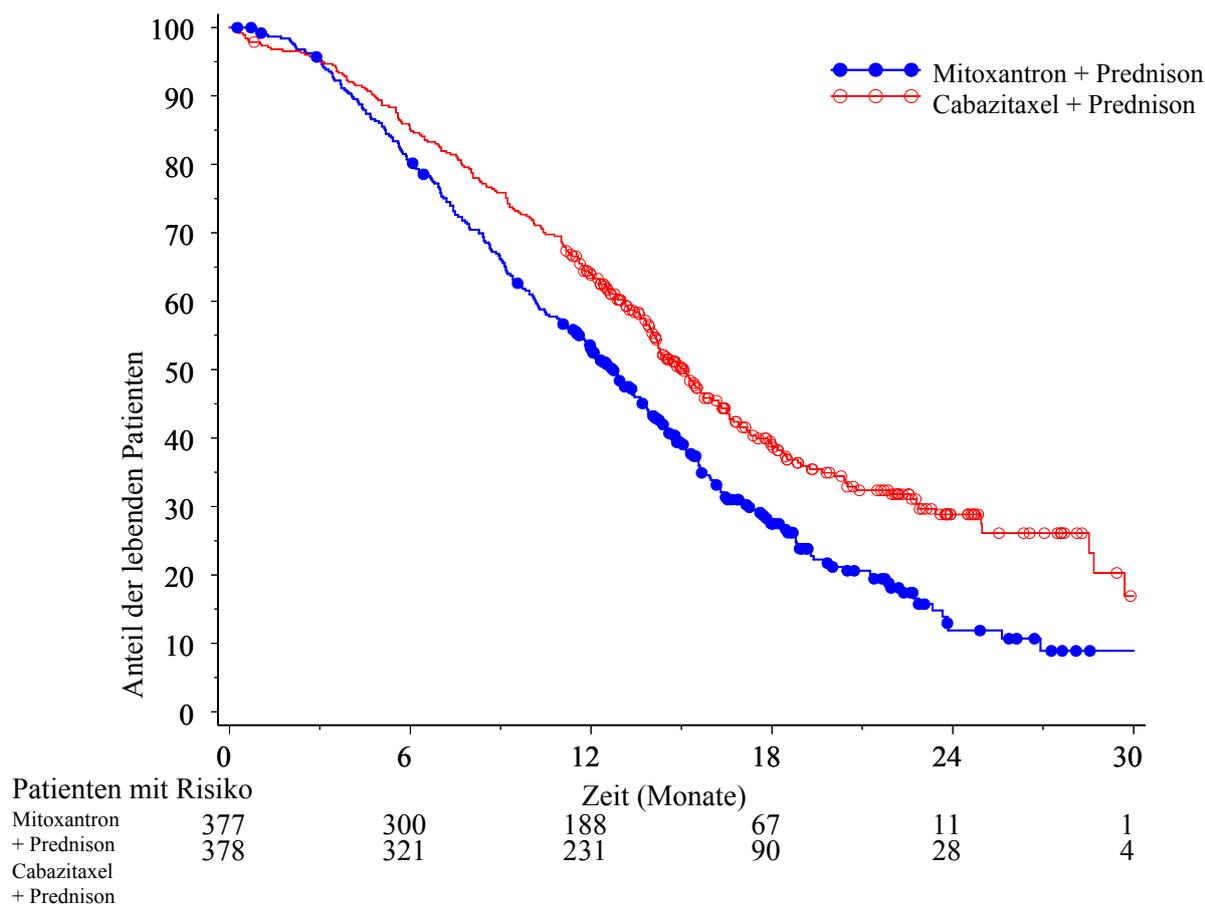
Eine Subgruppe von 59 Patienten hatte vorher eine kumulative Dosis von < 225 mg/m² Docetaxel erhalten (29 Patienten im JEVTANA-Behandlungsarm, 30 Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm). In dieser Patientengruppe gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit (HR [95 % CI] 0,96 [0,49-1,86]).

Tabelle 3 – Wirksamkeit von JEVTANA bei der Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom

	JEVTANA + Prednison n = 378	Mitoxantron + Prednison n = 377
Gesamtüberlebenszeit		
Anzahl der Todesfälle (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 % CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Hazard Ratio (HR) ¹ (95 % CI)		0,70 (0,59-0,83)
p-Wert		< 0,0001

¹Geschätzte Hazard-Ratio nach dem Cox-Modell; eine Hazard-Ratio von weniger als 1 favorisiert JEVTANA.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtüberlebenszeit



Im JEVTANA-Behandlungsarm gab es eine Verbesserung des PFS im Vergleich zum Mitoxantron-Behandlungsarm; 2,8 (2,4-3,0) Monate vs. 1,4 (1,4-1,7) Monate, HR (95 % CI): 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Die Tumoransprechrates war bei Patienten im JEVTANA-Behandlungsarm mit 14,4 % (95 % CI: 9,6-19,3) signifikant höher im Vergleich zu 4,4 % (95 % CI: 1,6-7,2) für die Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm, $p = 0,0005$.

Der sekundäre Endpunkt zum PSA-Ansprechen war im JEVTANA-Behandlungsarm positiv. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 6,4 Monate (95 % CI: 5,1-7,3) für Patienten im JEVTANA-Behandlungsarm, verglichen mit 3,1 Monaten (95 % CI: 2,2-4,4) im Mitoxantron-Behandlungsarm, HR 0,75 Monate (95 % CI: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Die PSA-Ansprechrates betrug bei Patienten im JEVTANA-Behandlungsarm 39,2 % (95 % CI: 33,9-44,5) vs. 17,8 % bei Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm (95 % CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Hinsichtlich Schmerzprogression und Schmerzansprechen gab es statistisch gesehen keinen Unterschied in beiden Behandlungsarmen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat JEVTANA von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine populationspharmakokinetische Untersuchung wurde bei 170 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (n = 69), metastasiertem Brustkrebs (n = 34) und metastasiertem Prostatakarzinom (n = 67) durchgeführt. Diese Patienten erhielten Cabazitaxel wöchentlich oder alle 3 Wochen in Dosen zwischen 10 bis 30 mg/m².

Resorption

Nach Gabe einer 1-stündigen intravenösen Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (n = 67) betrug die C_{max} 226 ng/ml (Variationskoeffizient (VK): 107 %). Sie wurde am Ende der 1-stündigen Infusion (T_{max}) erreicht. Die mittlere AUC lag bei 991 ng•h/ml (VK: 34 %).

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (n = 126) wurde keine wesentliche Abweichung der Dosisproportionalität im Dosisbereich von 10 bis 30 mg/m² beobachtet.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug im Steady State 4.870 l (2.640 l/m² bei einem Patienten mit einer medianen KOF von 1,84 m²).

In vitro betrug die Bindung von Cabazitaxel an Humanserumproteine 89-92 % und war bis zu 50.000 ng/ml – der maximalen in klinischen Studien beobachteten Konzentration – nicht sättigbar. Cabazitaxel bindet hauptsächlich an Humanserumalbumin (82,0 %) und Lipoproteine (87,9 % an HDL, 69,8 % an LDL und 55,8 % an VLDL). *In vitro* lag das Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis in Humanblut zwischen 0,90 und 0,99. Dies weist darauf hin, dass Cabazitaxel zwischen Blut und Plasma gleichmäßig verteilt ist.

Biotransformation

Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert (> 95 %), hauptsächlich durch das CYP3A4-Isoenzym (80 % bis 90 %). Cabazitaxel ist die vorwiegend in humanem Plasma zirkulierende Komponente. Im Plasma wurden sieben Metaboliten gefunden (einschließlich der 3 aktiven Metaboliten, die durch O-Demethylierung entstehen), wobei der Hauptmetabolit 5 % der Cabazitaxel-Exposition ausmacht. Ungefähr 20 Cabazitaxel-Metaboliten werden beim Menschen im Urin und in den Fäzes ausgeschieden.

Angesichts der *In-vitro*-Studien besteht das potenzielle Risiko, dass Cabazitaxel in klinisch relevanten Konzentrationen den Abbau von Arzneimitteln hemmt, die vorwiegend Substrate von CYP3A sind. Es besteht jedoch weder ein potenzielles Risiko der Hemmung des Abbaus von Arzneimitteln, die hauptsächlich Substrate anderer CYP-Enzyme sind (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 und 2D6), noch besteht ein potenzielles Risiko, dass Cabazitaxel den Abbau von Arzneimitteln induziert, die Substrate von CYP1A, CYP2C9 und CYP3A sind. Cabazitaxel bewirkte *in vitro* keine Hemmung des hauptsächlichsten Biotransformationswegs von Warfarin in 7-Hydroxywarfarin, der über CYP2C9 vermittelt wird. Daher sind *in vivo* keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Cabazitaxel und Warfarin zu erwarten. Starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren könnten die Plasma-Konzentration von Cabazitaxel beeinflussen, da Cabazitaxel hauptsächlich über CYP3A metabolisiert wird. Die Gabe von täglich 10 mg Prednison oder Prednisolon hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel.

Cabazitaxel bewirkte *in vitro* keine Hemmung der *Multidrug-Resistance*-Proteine (MRP) MRP1 und MRP2.

Bei Konzentrationen von mindestens dem 38-Fachen der unter klinischen Bedingungen beobachteten Konzentration hemmte Cabazitaxel den Transport von P-Glycoprotein (PgP) (Digoxin, Vinblastin) und des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BRCP) (Methotrexat). Daher ist *in vivo* das Risiko einer Interaktion mit MRP-, PgP- und BCRP-Substraten bei einer Dosis von 25 mg/m² unwahrscheinlich.

Elimination

Nach einer 1-stündigen intravenösen Infusion von [¹⁴C]-Cabazitaxel in einer Dosierung von 25 mg/m² wurden ca. 80 % der verabreichten Dosis innerhalb von 2 Wochen ausgeschieden. Cabazitaxel wird hauptsächlich in den Fäzes in Form zahlreicher Metaboliten (76 % der Dosis) ausgeschieden, während die renale Ausscheidung von Cabazitaxel und seinen Metaboliten weniger als 4 % der Dosis ausmacht (2,3 % als unverändertes Arzneimittel im Urin).

Cabazitaxel hatte eine hohe Plasma-Clearance von 48,5 l/h (26,4 l/h/m² bei einem Patienten mit einer medianen KOF von 1,84 m²) und eine lange terminale Halbwertszeit von 95 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei 70 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter (57 zwischen 65 bis 75 Jahre und 13 Patienten älter als 75 Jahre) wurde kein Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von JEVTANA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Da Cabazitaxel jedoch hauptsächlich in metabolisierter Form ausgeschieden wird, ist eine erhöhte Exposition zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cabazitaxel wird nur in sehr geringen Mengen über die Nieren ausgeschieden (2,3 % der Dosis). Es wurden keine spezifischen Studien zur Pharmakokinetik mit Cabazitaxel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Die populationspharmakokinetischen Analysen an 170 Patienten, die 14 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) und 59 Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) einschlossen, zeigten jedoch, dass eine leichte bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel hatte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Hunden nach Gabe einer Einzeldosis, 5-tägiger und wöchentlicher Gabe nach niedrigerer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren arterioläre/periarterioläre Lebernekrose, Hyperplasie der Gallengänge und/oder Leberzellnekrose (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Ratten in Studien zur Beurteilung der Toxizität nach wiederholter Gabe nach höherer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Störungen am Auge, charakterisiert durch subkapsuläre Schwellung/Degeneration der Linsenfasern. Diese Effekte waren nach 8 Wochen teilweise reversibel.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Karzinogenität mit Cabazitaxel durchgeführt. Cabazitaxel führte im Rückmutationstest an Bakterien (Ames-Test) nicht zu Mutationen. In einem *In-vitro*-Test an humanen Lymphozyten erwies es sich als nicht klastogen (keine Induktion struktureller Chromosomenaberrationen, aber es erhöhte die Anzahl polyploider Zellen) und führte zu einer Zunahme der Mikronuklei in einem *In-vivo*-Test bei Ratten. Diese Befunde zur Genotoxizität decken sich jedoch mit der pharmakologischen Aktivität des Arzneistoffs (Hemmung des Abbaus von Tubulin) und wurden auch bei Arzneimitteln mit der gleichen pharmakologischen Aktivität beobachtet.

Cabazitaxel führte nicht zu einer Beeinträchtigung des Paarungsverhaltens oder der Fertilität von behandelten männlichen Ratten. In Studien zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter Gabe wurden jedoch bei Ratten eine Degeneration der Samenblase und eine Atrophie der Hodenkanälchen sowie bei Hunden eine Degeneration der Hoden (minimale Einzelzellnekrose im Epithel der Nebenhoden) beobachtet. Die Exposition bei Tieren war gleich oder niedriger als bei Menschen, die klinisch relevante Dosen von Cabazitaxel erhalten.

Cabazitaxel führte zu embryofetaler Toxizität bei weiblichen Ratten, die intravenös einmal täglich während der Schwangerschaft von Tag 6 bis 17 behandelt wurden. Dies war verbunden mit maternaler Toxizität und zeigte sich im Absterben der Föten und vermindertem mittlerem Gewicht der Föten verbunden mit einer verzögerten Skelettossifikation. Die Exposition bei Tieren war niedriger als bei Menschen, die klinisch relevante Dosen von Cabazitaxel erhalten. Cabazitaxel ging bei Ratten in die Plazenta über.

Bei Ratten gingen bis zu 1,5 % der verabreichten Dosis Cabazitaxel und seiner Metaboliten über einen Zeitraum von 24 Stunden in die Muttermilch über.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Ergebnisse von Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt weisen darauf hin, dass JEVTANA kein erhebliches Risiko für die aquatische Umwelt darstellt (siehe Abschnitt 6.6 zur Beseitigung von nicht verwendetem Arzneimittel).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Konzentrat

Polysorbat 80

Citronensäure-Monohydrat

Lösungsmittel

Ethanol 96 %

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse und Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung benutzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre.

Nach dem Öffnen:

Die Durchstechflaschen mit Konzentrat und Lösungsmittel müssen sofort verwendet werden. Für den Fall, dass sie nicht sofort verwendet werden, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach der initialen Verdünnung des Konzentrates mit dem Lösungsmittel:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde bei Raumtemperatur (15°C-30°C) nachwiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C-8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Nach endgültiger Verdünnung im Infusionsbeutel/-flasche:

Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 8 Stunden (einschließlich der 1-stündigen Infusionsdauer) bei Raumtemperatur und 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C-8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine Durchstechflasche mit Konzentrat und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

- Konzentrat: 1,5 ml Konzentrat in einer 15-ml-Klarglas-Durchstechflasche (Typ I), verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, der mit einer Aluminiumkappe mit einem hellgrünen *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist.
- Lösungsmittel: 4,5 ml Lösungsmittel in einer 15-ml-Klarglas-Durchstechflasche (Typ I), verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, der mit einer goldfarbenen Aluminiumkappe mit einem farblosen *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

JEVTANA sollte nur von im Umgang mit Zytostatika erfahrenem Personal zubereitet und angewendet werden. Schwangeres Personal darf nicht mit dem Arzneimittel umgehen. Wie auch bei jeder anderen zytostatischen Substanz müssen beim Umgang mit und der Zubereitung von JEV-TANA-Lösungen Vorsichtsmaßnahmen wie die Verwendung geschlossener Systeme (*containment*-Transfersysteme) und einer Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) sowie die Einhaltung von Verfahrensweisungen zur Zubereitung beachtet werden.

Bei Kontamination der Haut zu irgendeinem Zeitpunkt beim Umgang mit JEV-TANA muss diese umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut muss sofort mit viel Wasser gespült werden.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss immer mit dem beigefügten Lösungsmittel verdünnt werden, bevor es zu der Infusionslösung hinzugegeben wird.

Der folgende zweistufige Verdünnungsprozess zur Zubereitung der Infusionslösung muss aseptisch erfolgen.

Schritt 1: Initiale Verdünnung des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung mit dem beigepackten Lösungsmittel.

- Legen Sie die JEVTANA-Konzentrat-Durchstechflasche und das beigepackte Lösungsmittel bereit. Die Lösung in der Durchstechflasche mit Konzentrat sollte klar sein.
- Entnehmen Sie den gesamten Inhalt des beigefügten Lösungsmittels mit einer Spritze, indem Sie die Durchstechflasche leicht kippen, und injizieren Sie es in die dazugehörige Durchstechflasche mit JEVTANA-Konzentrat. Um eine Schaumbildung bei Injektion des Lösungsmittels so weit wie möglich zu begrenzen, führen Sie die Nadel an die Innenseite der Konzentrat-Durchstechflasche und injizieren Sie langsam.
- Entfernen Sie Spritze und Nadel und mischen Sie die Mischung vorsichtig per Hand durch mehrmaliges Hin-und-her-Kippen, bis Sie eine klare und homogene Lösung erhalten. Dies kann ca. 45 Sekunden dauern.
- Lassen Sie diese Lösung für ca. 5 Minuten stehen und überprüfen Sie dann, dass die Lösung homogen und klar ist. Es ist normal, dass auch nach dieser Zeitspanne Schaum bestehen bleibt.

Diese Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung enthält 10 mg/ml Cabazitaxel (mindestens 6 ml entnehmbares Volumen). Sie sollte sofort, wie in Schritt 2 beschrieben, weiter verdünnt werden.

Schritt 2: Zubereitung der Infusionslösung.

- Basierend auf der erforderlichen Dosis für den Patienten, entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung, die 10 mg/ml JEVTANA enthält, mit einer graduierten Spritze. Beispielsweise benötigen Sie bei einer Dosis von 45 mg JEVTANA 4,5 ml der gemäß Schritt 1 zubereiteten Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung. Um die erforderliche Dosis zu erhalten, kann mehr als eine Durchstechflasche mit der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung nötig sein.
- Da nach Herstellung der Lösung gemäß Schritt 1 an der Wand der Durchstechflasche dieser Lösung Schaum vorhanden sein kann, sollte die Nadel der Spritze bei der Entnahme vorzugsweise in der Mitte platziert werden.
- Benutzen Sie PVC-freie Infusionsbehältnisse und injizieren Sie das entnommene Volumen entweder in eine 5-prozentige Glucoselösung oder eine isotonische Natriumchloridlösung zur Infusion. Die Konzentration der Infusionslösung sollte zwischen 0,10 mg/ml und 0,26 mg/ml liegen.
- Entfernen Sie die Spritze und mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.

Die JEVTANA-Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Die Aufbewahrungsdauer der gebrauchsfertigen Lösung kann jedoch unter bestimmten Bedingungen, die im Abschnitt 6.3 beschrieben sind, auch länger sein. Wie bei allen parenteral anzuwendenden Arzneimitteln sollte die Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Da die Infusionslösung übersättigt ist, kann sie nach einiger Zeit auskristallisieren. Wenn das der Fall ist, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden und muss verworfen werden.

Es wird während der Gabe die Verwendung eines *In-Line*-Filters mit einer nominalen Porengröße von 0,22 Mikrometer empfohlen.

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse oder Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung benutzt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis
174, avenue de France
F – 75013 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Aventis Pharma
Rainham Road South
Dagenham, Essex RM10 7XS
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

• **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 1.4 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Cabazitaxel

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Konzentrat enthält 40 mg Cabazitaxel.
Jede Durchstechflasche mit 1,5 ml Konzentrat enthält 60 mg Cabazitaxel.

Nach initialer Verdünnung beträgt die Cabazitaxel-Konzentration 10 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile
Konzentrat-Durchstechflasche: Polysorbat 80 und Citronensäure-Monohydrat.
Lösungsmittel-Durchstechflasche: 15 Vol.-% Ethanol 96 % und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.
1 Durchstechflasche mit 1,5 ml Konzentrat und 1 Durchstechflasche mit 4,5 ml Lösungsmittel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Durchstechflaschen zur Einmalentnahme.

VORSICHT: Die Verdünnung muss mit dem GESAMTEN Inhalt der Lösungsmittel-Durchstechflasche erfolgen.

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung (als Infusion) NACH endgültiger Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ZYTOSTATIKUM

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Dauer der Haltbarkeit der verdünnten Lösung: siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

sanofi-aventis
174, avenue de France
F – 75013 Paris
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT für KONZENTRAT-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

JEVTANA 60 mg steriles Konzentrat
Cabazitaxel
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Mit dem Lösungsmittel verdünnen (siehe Packungsbeilage).

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT für LÖSUNGSMITTEL-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

LÖSUNGSMITTEL für JEVTANA

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Verwenden Sie den GESAMTEN Inhalt zur Verdünnung.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4,5 ml von 15 % Ethanol in Wasser.

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung Cabazitaxel

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Krankenpflegepersonal.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Krankenpflegepersonal.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist JEVTANA, und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor JEVTANA bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist JEVTANA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist JEVTANA aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST JEVTANA, UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Der Name Ihres Arzneimittels lautet JEVTANA. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, den „Taxanen“, welche zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden.

JEVTANA dient zur Behandlung von Prostatakrebs, der nach Behandlung mit einer anderen Chemotherapie fortgeschritten ist. Es wirkt, indem es die Zellen davon abhält, zu wachsen und sich zu vermehren.

Als Teil Ihrer Behandlung werden Sie außerdem jeden Tag ein kortisonhaltiges Arzneimittel (Prednison oder Prednisolon) einnehmen. Fragen Sie Ihren Arzt bezüglich Informationen über dieses andere Arzneimittel.

2. WAS MÜSSEN SIE BEACHTEN, BEVOR JEVTANA BEI IHNEN ANGEWENDET WIRD?

JEVTANA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Cabazitaxel, gegen andere Taxane oder einen der sonstigen Bestandteile der Zubereitung, einschließlich Polysorbat 80, sind,
- wenn die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen zu gering ist (Neutrophilenzahl geringer oder gleich $1.500/\text{mm}^3$),
- wenn Sie eine gestörte Leberfunktion haben,
- wenn Sie kürzlich einen Impfstoff gegen Gelbfieber erhalten haben oder in Kürze erhalten werden.

Sie dürfen JEVTANA nicht erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von JEVTANA mit Ihrem Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von JEV TANA ist erforderlich

Vor jeder Behandlung mit JEV TANA müssen Sie sich einem Bluttest unterziehen, um feststellen zu lassen, ob Sie ausreichend Blutzellen und eine entsprechende Leber- und Nierenfunktion haben, um JEV TANA erhalten zu können.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn:

- Sie Fieber haben. Während der Behandlung mit JEV TANA ist es wahrscheinlicher, dass die Anzahl Ihrer weißen Blutzellen abnimmt. Ihr Arzt wird Ihr Blut und den Allgemeinzustand hinsichtlich Anzeichen von Infektionen überwachen. Er/Sie kann Ihnen andere Arzneimittel zur Aufrechterhaltung der Zahl Ihrer Blutzellen verabreichen. Menschen mit einer niedrigen Anzahl von Blutzellen können lebensbedrohliche Infektionen entwickeln. Das früheste Anzeichen für eine Infektion kann Fieber sein. Sagen Sie Ihrem Arzt daher sofort Bescheid, wenn Sie Fieber haben.
- Sie jemals Allergien hatten. Schwere allergische Reaktionen können während der Behandlung mit JEV TANA auftreten.
- Sie schweren oder lang anhaltenden Durchfall haben, an Übelkeit oder Erbrechen leiden. Jedes dieser Vorkommnisse könnte schweren Flüssigkeitsverlust auslösen. Ihr Arzt wird Sie deswegen möglicherweise behandeln müssen.
- Sie Gefühllosigkeit, Kribbeln, Brennen oder Gefühlsstörungen in Ihren Händen oder Füßen empfinden.
- Sie Nierenprobleme haben.
- Leberprobleme während der Behandlung auftreten.
- Sie eine wesentliche Zunahme oder Abnahme der täglichen Urinmenge feststellen.

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt kann die Dosis von JEV TANA reduzieren oder die Behandlung beenden.

Bei Anwendung von JEV TANA mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Krankenpflegepersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Das ist wichtig, weil einige Arzneimittel die Wirkung von JEV TANA beeinflussen können oder JEV TANA die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Diese Arzneimittel schließen die folgenden mit ein:

- Ketoconazol, Rifampicin – bei Infektionen,
- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin – bei Anfallsleiden (Epilepsie),
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – pflanzliches Mittel gegen Depression und andere Krankheiten.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie sich impfen lassen, während Sie JEV TANA erhalten.

Fortpflanzungsfähigkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Benutzen Sie ein Kondom während des Geschlechtsverkehrs, wenn Ihre Partnerin schwanger ist oder schwanger werden könnte. JEVTANA könnte in der Samenflüssigkeit sein und den Fötus schädigen. Sie werden darauf hingewiesen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen. Es wird empfohlen, dass Sie sich von Ihrem Arzt vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten lassen, da JEVTANA die männliche Fortpflanzungsfähigkeit verändern kann.

JEVTANA sollte nicht bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, angewendet werden.

JEVTANA sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie können sich müde oder schwindlig fühlen, wenn Sie dieses Arzneimittel erhalten. Wenn das der Fall ist, führen Sie kein Fahrzeug und benutzen keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie sich besser fühlen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von JEVTANA

Dieses Arzneimittel enthält 15 Vol.-% Ethanol (Alkohol). Das entspricht 14 ml Bier oder 6 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht bei Alkoholkranken und ist zudem bei Hochrisikogruppen, wie z. B. Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu berücksichtigen.

3. WIE IST JEVTANA ANZUWENDEN?

Hinweise zur Anwendung

Bevor Sie JEVTANA erhalten, werden Ihnen antiallergische Arzneimittel gegeben, um das Risiko allergischer Reaktionen zu vermindern.

- JEVTANA wird Ihnen von einem Arzt verabreicht.
- JEVTANA muss vor der Anwendung zubereitet (verdünnt) werden. Diese Gebrauchsinformation enthält praktische Informationen für Ärzte, Krankenpflegepersonal und Apotheker zum Umgang mit und zur Zubereitung von JEVTANA.
- JEVTANA wird Ihnen im Krankenhaus über einen Tropf (als Infusion) in eine Ihrer Venen (intravenöse Anwendung) über etwa eine Stunde verabreicht.
- Als Teil Ihrer Behandlung nehmen Sie außerdem jeden Tag ein kortisonhaltiges Arzneimittel (Prednison oder Prednisolon) ein.

Häufigkeit und Menge der Anwendung

- Die übliche Dosis ist abhängig von Ihrer Körperoberfläche. Ihr Arzt wird Ihre Körperoberfläche in Quadratmetern (m²) berechnen und so über die Dosis entscheiden, die Sie erhalten.
- Üblicherweise werden Sie einmal alle 3 Wochen eine Infusion erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Krankenpflegepersonal.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann JEVTANA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Ihr behandelnder Arzt wird dies mit Ihnen besprechen und die möglichen Risiken und den Nutzen der Behandlung erläutern.

Suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich beobachten:

- Fieber (hohe Temperatur). Das tritt sehr häufig auf (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10).
- Schwerer Flüssigkeitsverlust (Dehydratation). Das tritt häufig auf (betrifft weniger als 1 Behandelten von 10). Dazu kann es kommen, wenn Sie unter schwerem oder lang anhaltendem Durchfall oder Fieber leiden oder wenn Sie erbrechen müssen.

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10)

- Verminderung der Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) oder weißer Blutkörperchen (die wichtig für die Infektionsabwehr sind)
- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt)
- Appetitverlust (Anorexie)
- Geschmacksveränderungen
- Kurzatmigkeit
- Husten
- Magen-Darm-Störungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Kurzzeitiger Haarverlust (in den meisten Fällen sollte der normale Haarwuchs wiederkehren)
- Rückenschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Blut im Urin
- Müdigkeit, schwacher oder fehlender Antrieb

Häufig (betrifft weniger als 1 Behandelten von 10)

- Harnwegsinfektionen
- Mangel an weißen Blutkörperchen in Verbindung mit Fieber und Infektion
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Brennen oder Gefühlsstörungen in Händen und Füßen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Abfall oder Anstieg des Blutdrucks
- Unangenehmes Gefühl im Magen, Sodbrennen oder Aufstoßen
- Magenschmerzen
- Hämorrhoiden
- Muskelkrämpfe
- Schmerzhaftes oder häufiges Harnlassen
- Harninkontinenz
- Nierenerkrankungen oder -funktionsstörungen
- Entzündungen im Mund oder der Lippen
- Infektionen oder Infektionsrisiko
- Hoher Blutzuckerwert
- Niedriger Kaliumwert im Blut
- Geistige Verwirrung

- Gefühl der Ängstlichkeit
- Anormales Gefühl oder Gefühlsverlust oder Schmerzen in Händen und Füßen
- Ohrenklingeln
- Gleichgewichtsstörungen
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Blutgerinnsel in den Beinen
- Überwärmung/Hitzegefühl der Haut
- Schmerzen in Mund oder Kehle
- Rektale Blutungen
- Hautrötung
- Muskelbeschwerden oder Muskelschmerzen
- Schwellung der Füße oder Beine
- Schüttelfrost

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Krankenpflegepersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST JEVTANA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen JEVTANA nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett auf den Durchstechflaschen nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht im Kühlschrank lagern.

Informationen zur Lagerung und dem Zeitraum für die Anwendung von JEVTANA, nachdem es zur gebrauchsfertigen Lösung verdünnt wurde, werden im Abschnitt „Praktische Informationen zum Umgang und zur Zubereitung“ beschrieben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was JEVTANA enthält

Der Wirkstoff ist Cabazitaxel. 1 ml des Konzentrates enthält 40 mg Cabazitaxel. Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 60 mg Cabazitaxel.

Die sonstigen Bestandteile sind Polysorbat 80 und Citronensäure-Monohydrat im Konzentrat sowie Ethanol 96 % und Wasser für Injektionszwecke im Lösungsmittel.

Wie JEVTANA aussieht und Inhalt der Packung

JEVTANA ist ein Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Das Konzentrat ist eine klare gelbe bis bräunlich gelbe ölige Lösung.

Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung.

Eine Packung JEVTANA enthält:

- Eine Durchstechflasche zur Einmalentnahme mit 1,5 ml Konzentrat in einer klaren Durchstechflasche aus Glas, verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, der mit einer Aluminiumkappe mit hellgrünem *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist.
- Eine Durchstechflasche zur Einmalentnahme mit 4,5 ml Lösungsmittel in einer klaren Durchstechflasche aus Glas, verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, der mit einer goldfarbenen Aluminiumkappe mit durchsichtigem *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist.

Pharmazeutischer Unternehmer

sanofi-aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
Frankreich

Hersteller

Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Vereinigtes Königreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

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

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

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

Portugal

sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

**PRAKTISCHE INFORMATIONEN FÜR ÄRZTE ODER MEDIZINISCHES
FACHPERSONAL ZUR ZUBEREITUNG VON UND ZUM UMGANG MIT JEVTANA 60 mg
KONZENTRAT UND LÖSUNGSMITTEL ZUR HERSTELLUNG EINER
INFUSIONSLÖSUNG**

Diese Informationen ergänzen die Abschnitte 3 und 5 für den Anwender.
Es ist wichtig, dass Sie den gesamten Inhalt dieser Anweisung vor der Zubereitung der
Infusionslösung lesen.

Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den für die Verdünnung benötigten, nicht mit anderen
Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für die Packung mit JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel:

Nicht im Kühlschrank lagern.

Nach dem Öffnen:

Das Konzentrat und das Lösungsmittel müssen sofort verwendet werden. Für den Fall, dass sie nicht
sofort verwendet werden, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung
verantwortlich. Aus mikrobiologischer Sicht muss der zweistufige Verdünnungsprozess unter
kontrollierten und aseptischen Bedingungen stattfinden (siehe unten „Vorsichtsmaßnahmen für die
Zubereitung und Anwendung“)

Nach der initialen Verdünnung von JEVTANA 60 mg Konzentrat mit dem Lösungsmittel:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Nach endgültiger Verdünnung im Infusionsbeutel/-flasche:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 8 Stunden bei
Raumtemperatur ([15°C-30°C] einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) und für 48 Stunden bei
Lagerung im Kühlschrank nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht
sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen
verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C-8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn,
die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Zubereitung und Anwendung

Wie auch bei jeder anderen zytostatischen Substanz sollten beim Umgang mit und der Zubereitung
von JEVTANA-Lösungen Vorsichtsmaßnahmen wie die Verwendung geschlossener Systeme
(*containment*-Transfersysteme) und einer Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) sowie die Einhaltung
von Verfahrensanweisungen zur Zubereitung beachtet werden.

Bei Kontamination der Haut zu irgendeinem Zeitpunkt beim Umgang mit JEVTANA muss diese
umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut
muss sofort mit viel Wasser gespült werden.

JEVTANA sollte nur von im Umgang mit Zytostatika erfahrenem Personal zubereitet und angewendet
werden. Schwangeres Personal darf nicht mit dem Arzneimittel umgehen.

Verdünnen Sie das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung immer mit dem beigepackten
Lösungsmittel, bevor Sie es zu der Infusionslösung hinzugeben.

Zubereitungsschritte

Der folgende zweistufige Verdünnungsprozess zur Zubereitung der Infusionslösung muss aseptisch erfolgen.

Schritt 1: Initiale Verdünnung des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung mit dem beigepackten Lösungsmittel.

- Legen Sie die JEVTANA-Konzentrat-Durchstechflasche und das beigepackte Lösungsmittel bereit. Die Lösung in der Durchstechflasche mit Konzentrat sollte klar sein.
- Entnehmen Sie den gesamten Inhalt des beigefügten Lösungsmittels mit einer Spritze, indem Sie die Durchstechflasche leicht kippen, und injizieren Sie es in die dazugehörige Durchstechflasche mit JEVTANA-Konzentrat. Um die Schaumbildung bei Injektion des Lösungsmittels so weit wie möglich zu begrenzen, führen Sie die Nadel an die Innenseite der Konzentrat-Durchstechflasche und injizieren Sie langsam.
- Entfernen Sie Spritze und Nadel und mischen Sie die Mischung vorsichtig per Hand durch mehrmaliges Hin-und-her-Kippen, bis Sie eine klare und homogene Lösung erhalten. Dies kann ca. 45 Sekunden dauern.
- Lassen Sie diese Lösung für ca. 5 Minuten stehen und überprüfen Sie dann, dass die Lösung homogen und klar ist. Es ist normal, dass auch nach dieser Zeitspanne Schaum bestehen bleibt.

Diese Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung enthält 10 mg/ml Cabazitaxel (mindestens 6 ml entnehmbares Volumen). Sie sollte sofort, wie in Schritt 2 beschrieben, weiter verdünnt werden.

Schritt 2: Zubereitung der Infusionslösung.

- Basierend auf der erforderlichen Dosis für den Patienten, entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung, die 10 mg/ml JEVTANA enthält, mit einer graduierten Spritze. Beispielsweise benötigen Sie bei einer Dosis von 45 mg JEVTANA 4,5 ml der gemäß Schritt 1 zubereiteten Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung. Um die erforderliche Dosis zu erhalten, kann mehr als eine Durchstechflasche mit der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung nötig sein.
- Da nach Herstellung der Lösung gemäß Schritt 1 an der Wand der Durchstechflasche dieser Lösung Schaum vorhanden sein kann, sollte die Nadel der Spritze bei der Entnahme vorzugsweise in der Mitte platziert werden.
- Benutzen Sie PVC-freie Infusionsbehältnisse und injizieren Sie das entnommene Volumen entweder in eine 5-prozentige Glucoselösung oder eine isotonische Natriumchloridlösung zur Infusion. Die Konzentration der Infusionslösung sollte zwischen 0,10 mg/ml und 0,26 mg/ml liegen.
- Entfernen Sie die Spritze und mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.

Die JEVTANA-Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Die Aufbewahrungsdauer der gebrauchsfertigen Lösung kann jedoch unter bestimmten Bedingungen, die im Abschnitt **Dauer der Haltbarkeit und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung** beschrieben sind, auch länger sein.

Wie bei allen parenteral anzuwendenden Arzneimitteln sollte die Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Da die Infusionslösung übersättigt ist, kann sie nach einiger Zeit auskristallisieren. Wenn das der Fall ist, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden und muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Art der Anwendung

JEVTANA wird als 1-stündige Infusion verabreicht.

Es wird während der Gabe die Verwendung eines *In-Line*-Filters mit einer nominalen Porengröße von 0,22 Mikrometer empfohlen.

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse und Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung benutzt werden.