

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JEVTANA 60 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 40 mg kabazytakselu.

Każda fiolka z 1,5 ml koncentratu zawiera 60 mg kabazytakselu.

Po wstępnym rozcieńczeniu całą objętością rozpuszczalnika, każdy ml roztworu zawiera 10 mg kabazytakselu.

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 573,3 mg etanolu 96%.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Koncentrat jest przejrzystym, oleistym roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej.

Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt JEV TANA w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt JEV TANA należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Produkt można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu JEV TANA poprzez dożylną podanie następujących produktów leczniczych:

- lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania)
- kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz
- antagonist receptoru H₂ (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania) (patrz punkt 4.4).

Zaleca się stosować profilaktycznie leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby.

Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu JEVTANA wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia.

Dostosowanie dawki

Dawkę należy zmodyfikować, jeśli u pacjentów pojawią się następujące działania niepożądane [stopnie odnoszą się do klasyfikacji zdarzeń niepożądanych wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 4.03)]:

Tabela 1: Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących kabazytaksel

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
Długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia ≥ 3 . pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym G-CSF	Leczenie należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/mm ³ , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, bądź ustąpienia objawów oraz osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/mm ³ , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Biegunka stopnia ≥ 3 . albo biegunka utrzymująca się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym uzupełnienia niedoborów płynu i elektrolitów	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, bądź ustąpienia objawów, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Obwodowa neuropatia stopnia >2 .	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.

Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta nadal występują którekolwiek z opisanych działań niepożądanych po zastosowaniu dawki 20 mg/m² pc.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Dotychczas nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względów ostrożności, nie należy podawać kabazytakselu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\geq 1 \times$ górnej granicy normy (GGN), lub AspAT i (lub) AlAT $\geq 1,5 \times$ GGN) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CL_{CR}): 50-80 ml/min]. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR}: 30-50 ml/min) oraz brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} <30 ml/min) i schyłkową niewydolnością nerek. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów i uważnie ich monitorować w trakcie leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki kabazytakselu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz również punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego JEVTANA u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Nie należy używać worków infuzyjnych wykonanych z PVC i poliuretanowych zestawów do infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kabazytaksel, inne taksany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, w tym polisorbat 80.
- Liczba neutrofilów poniżej $1500/\text{mm}^3$.
- Zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\geq 1 \times \text{GGN}$ lub AspAT i (lub) AlAT $\geq 1,5 \times \text{GGN}$).
- Jednoczesne szczepienie szczepionką przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Wszyscy pacjenci powinni otrzymać premedykację przed rozpoczęciem wlewu kabazytakselu (patrz punkt 4.2).

Należy ściśle obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego i drugiego wlewu dożylnego. Ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego kabazytakselu, należy zabezpieczyć dostępność pomieszczeń i wyposażenia niezbędnego do leczenia niedociśnienia i skurczu oskrzeli. Mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować uogólnioną wysypkę i (lub) rumień, niedociśnienie i skurcz oskrzeli. Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagają natychmiastowego przerwania wlewu kabazytakselu i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu JEVTANA u pacjentów, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

Ryzyko neutropenii

Pacjenci leczeni kabazytakselem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej (ang. ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) i (lub) aktualnymi wytycznymi ośrodka prowadzącego leczenie, w celu zmniejszenia ryzyka lub opanowania powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużona neutropenia lub zakażenie w przebiegu neutropenii). Pierwotną profilaktykę przy użyciu G-CSF należy rozważyć u pacjentów z cechami klinicznymi wysokiego ryzyka (wiek >65 lat, zły stan czynnościowy, wcześniejsze epizody gorączki neutropenicznej, rozległe obszary ciała poddane wcześniej napromienianiu, zły stan odżywienia lub inne ciężkie choroby współistniejące), które predysponują do zwiększenia powikłań wynikających z przedłużonej neutropenii. Wykazano, że zastosowanie G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii.

Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu kabazytakselu (patrz punkt 4.8). Niezbędne jest wykonywanie badań pełnej morfologii krwi, co tydzień podczas 1. cyklu leczenia, oraz przed każdym kolejnym cyklem tak, aby w razie potrzeby można było dostosować dawkę.

Należy zmniejszyć dawkę w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub przedłużającej się neutropenii, pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.2).

Ponowne leczenie pacjentów można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy liczba neutrofilów powróci do poziomu $\geq 1500/\text{mm}^3$ (patrz punkt 4.3).

Ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i odwodnienia

Jeśli u pacjentów wystąpi biegunka po podaniu kabazytakselu, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwbiegunkowymi. Należy podjąć odpowiednie czynności w celu przywrócenia stanu nawodnienia pacjentów. Biegunka może występować częściej u pacjentów, którzy uprzednio poddani byli napromienianiu okolicy brzucha i miednicy. Odwodnienie dotyczy częściej pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu ponownego nawodnienia pacjentów oraz monitorowania i skorygowania stężenia elektrolitów w surowicy krwi, szczególnie potasu. W przypadku biegunki stopnia ≥ 3 , może być konieczne odroczenie leczenia, albo zmniejszenie dawki kabazytakselu (patrz punkt 4.2). Jeśli u pacjentów wystąpią nudności lub wymioty, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwwymiotnymi.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dystezje) i obwodowej neuropatii ruchowej. Pacjentów leczonych kabazytakselom należy pouczyć o konieczności poinformowania lekarza przed kontynuowaniem leczenia o wystąpieniu objawów neuropatii, takich jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie. Lekarz powinien ocenić obecność lub pogorszenie neuropatii przed każdym leczeniem. Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy objawów. Należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc. w przypadku utrzymującej się neuropatii obwodowej stopnia >2 . (patrz punkt 4.2).

Ryzyko niewydolności nerek

Opisywano zaburzenia czynności nerek w połączeniu z sepsą, ciężkim odwodnieniem spowodowanym biegunką, wymiotami oraz zaporową uropatią. Odnotowano niewydolność nerek, w tym przypadki zgonów. Jeśli powyższe objawy wystąpią, należy podjąć odpowiednie środki w celu określenia ich przyczyny oraz intensywnie leczyć pacjentów.

Podczas stosowania kabazytakselu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi każdej znaczącej zmiany objętości moczu wydalanego w ciągu doby. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, podczas wszystkich badań morfologii krwi oraz każdorazowo w przypadku zgłoszenia przez pacjenta zmiany objętości moczu. Należy przerwać stosowanie kabazytakselu w przypadku wystąpienia niewydolności nerek stopnia ≥ 3 , wg CTCAE 4.0.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca

Odnotowano zaburzenia rytmu serca, najczęściej tachykardię i migotanie przedsionków (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są zazwyczaj narażeni na zwiększone ryzyko pewnych działań niepożądanych, w tym neutropenii i gorączki neutropenicznej (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu JEVTANA jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Pacjenci z anemią

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl i zastosować odpowiednie środki wynikające ze wskazań klinicznych.

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, ponieważ mogą zwiększać stężenie kabazytakselu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, ponieważ mogą zmniejszać stężenie kabazytakselu w osoczu (patrz punkty 4.2 and 4.5).

Substancje pomocnicze

Rozpuszczalnik zawiera 573,3 mg etanolu 96% (15% v/v), co odpowiada 14 ml piwa lub 6 ml wina. Alkohol jest szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Badania *in vitro* wykazały, że kabazytaksel jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A (80% do 90%) i hamuje aktywność CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Pomimo, że dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kabazytakselu, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, atazanawir, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, worykonazol) przypuszczalnie zwiększa stężenia kabazytakselu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A (patrz punkt 5.2).

Induktory CYP3A

Pomimo, że dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kabazytakselu, jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A (np. fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, fenobarbital) przypuszczalnie zmniejsza stężenia kabazytakselu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A (patrz punkt 5.2). Ponadto, pacjenci nie powinni przyjmować preparatów zawierających ziele dziurawca.

Szczepienia

Stosowanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek, u pacjentów z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, może prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać szczepienia za pomocą żywej atenuowanej szczepionki u pacjentów otrzymujących kabazytaksel. Można stosować martwe lub inaktywowane szczepionki, ale reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kabazytakselu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (patrz punkt 5.3) oraz przenikanie kabazytakselu przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, kabazytaksel może powodować uszkodzenie płodu u narażonych ciężarnych kobiet.

Kabazytaksel nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u zwierząt wykazały przenikanie kabazytakselu i jego metabolitów do mleka samic (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego dziecka.

Nie należy stosować kabazytakselu podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ kabazytakselu na układ rozrodczy samców szczurów i psów, bez żadnego oddziaływania funkcjonalnego na płodność (patrz punkt 5.3). Biorąc jednak pod uwagę właściwości farmakologiczne taksanów, ich potencjał genotoksyczny i wpływ kilku związków z tej grupy na płodność w badaniach na zwierzętach, nie można wykluczyć wpływu kabazytakselu na płodność u mężczyzn.

Ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na gamety męskie i możliwość wpływu na organizm za pośrednictwem nasienia, mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki kabazytakselu. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zapobiegać kontaktowi innych osób ze swoim ejakulatem w trakcie leczenia, ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na organizm za pośrednictwem nasienia. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zwrócić się o poradę w sprawie przechowania swojego nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W oparciu o profil bezpieczeństwa, kabazytaksel może umiarkowanie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ powoduje zmęczenie i zawroty głowy. Pacjentów należy pouczyć, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku pojawienia się powyższych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu JEVTANA w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, z udziałem 371 pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, otrzymujących kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. co trzy tygodnie. Średni czas trwania leczenia produktem JEVTANA wynosił 6 cykli.

Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: anemia (97,3%), leukopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocytopenia (47,4%) i biegunka (46,6%). Najczęściej występującymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . w grupie otrzymującej produkt JEVTANA były: neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%), anemia (10,5%), gorączka neutropeniczna (7,5%), biegunka (6,2%).

U 68 pacjentów (18,3%) przerwano stosowanie produktu JEVTANA z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania produktu JEVTANA była neutropenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w tabeli 2 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i konwencją częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Nasilenie działań niepożądanych sklasyfikowano wg CTCAE 4.0 (stopień $\geq 3 = G \geq 3$). Częstość występowania dotyczy wszystkich stopni ciężkości i jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Zgłaszane działania niepożądane i zaburzenia hematologiczne u pacjentów otrzymujących produkt JEVTANA w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w badaniu TROPIC (n=371)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)		Stopień >3 n (%)
		Bardzo często	Często	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Wstrząs septyczny		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsa		4 (1,1)	4 (1,1)
	Zapalenie tkanki łącznej		6 (1,6)	2 (0,5)
	Zakażenia dróg moczowych		27 (7,3)	4 (1,1)
	Grypa		11 (3)	0
	Zapalenie pęcherza moczowego		10 (2,7)	1 (0,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (2,7)	0
	Półpasiec		5 (1,3)	0
	Grzybica		4 (1,1)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopenia ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Małopłytkowość ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Gorączka neutropeniczna		28 (7,5)	28 (7,5)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość		5 (1,3)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	59 (15,9)		3 (0,8)
	Odwodnienie		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiperglikemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hipokaliemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Zaburzenia psychiczne	Niepokój		11 (3)	0
	Stan splątania		5 (1,3)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	41 (11,1)		0
	Obwodowa neuropatia		30 (8,1)	2 (0,5)
	Obwodowa neuropatia czuciowa		20 (5,4)	1 (0,3)
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		30 (8,1)	0
	Ból głowy		28 (7,5)	0
	Parestezje		17 (4,6)	0
	Letarg		5 (1,3)	1 (0,3)
	Niedoczulica		5 (1,3)	0
	Rwa kulszowa		4 (1,1)	1 (0,3)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek		5 (1,3)	0
	Zwiększone łzawienie		5 (1,3)	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne		5 (1,3)	0
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)		5 (1,3)	0
Zaburzenia serca*	Migotanie przedsionków		4 (1,1)	2 (0,5)
	Tachykardia		6 (1,6)	0
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie		20 (5,4)	2 (0,5)
	Zakrzepica żył głębokich		8 (2,2)	7 (1,9)
	Nadciśnienie tętnicze		6 (1,6)	1 (0,3)
	Niedociśnienie ortostatyczne		5 (1,3)	1 (0,3)
	Uderzenia gorąca		5 (1,3)	0
	Napadowe zaczerwienienie skóry		4 (1,1)	0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)		Stopień >3 n (%)
		Bardzo często	Często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	44 (11,9)		5 (1,3)
	Kaszel	40 (10,8)		0
	Ból jamy ustnej i gardła		13 (3,5)	0
	Zapalenie płuc		9 (2,4)	6 (1,6)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	173 (46,6)		23 (6,2)
	Nudności	127 (34,2)		7 (1,9)
	Wymioty	84 (22,6)		7 (1,9)
	Zaparcie	76 (20,5)		4 (1,1)
	Ból brzucha	43 (11,6)		7 (1,9)
	Niestrawność		25 (6,7)	0
	Ból w nadbrzuszu		20 (5,4)	0
	Guzki krwawnicze		14 (3,8)	0
	Choroba refluksowa przełyku		12 (3,2)	0
	Krwawienie do odbytnicy		8 (2,2)	2 (0,5)
	Suchość w ustach		8 (2,2)	1 (0,3)
	Wzdęcia		5 (1,3)	1 (0,3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	37 (10)		0
	Suchość skóry		9 (2,4)	0
	Rumień		5 (1,3)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	60 (16,2)		14 (3,8)
	Ból stawów	39 (10,5)		4 (1,1)
	Ból kończyn		30 (8,1)	6 (1,6)
	Skurcz mięśni		27 (7,3)	0
	Ból mięśni		14 (3,8)	1 (0,3)
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego		11 (3)	1 (0,3)
	Ból w bocznej części ciała		7 (1,9)	3 (0,8)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek		8 (2,2)	6 (1,6)
	Niewydolność nerek		7 (1,9)	6 (1,6)
	Trudności w oddawaniu moczu		25 (6,7)	0
	Kolka nerkowa		5 (1,3)	1 (0,3)
	Krwiomocz	62 (16,7)		7 (1,9)
	Częstomocz		13 (3,5)	1 (0,3)
	Wodonercze		9 (2,4)	3 (0,8)
	Zatrzymanie moczu		9 (2,4)	3 (0,8)
	Nietrzymanie moczu		9 (2,4)	0
	Niedrożność moczowodów		7 (1,9)	5 (1,3)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból miednicy		7 (1,9)	1 (0,3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	136 (36,7)		18 (4,9)
	Astenia	76 (20,5)		17 (4,6)
	Gorączka	45 (12,1)		4 (1,1)
	Obrzęk obwodowy		34 (9,2)	2 (0,5)
	Zapalenie śluzówek		22 (5,9)	1 (0,3)
	Ból		20 (5,4)	4 (1,1)
	Ból w klatce piersiowej		9 (2,4)	2 (0,5)
	Obrzęk		7 (1,9)	1 (0,3)
	Dreszcze		6 (1,6)	0
	Złe samopoczucie		5 (1,3)	0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)		Stopień >3 n (%)
		Bardzo często	Często	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		32 (8,6)	0
	Wzrost aktywności AspAT		4 (1,1)	0
	Wzrost aktywności aminotransferaz		4 (1,1)	0

^a na podstawie badań laboratoryjnych

* patrz szczegółowy punkt poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia i towarzyszące jej zaburzenia kliniczne

Częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 . na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła 81,7%. Częstość występowania klinicznej neutropenii i gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 . wynosiła odpowiednio 21,3% i 7,5%. Neutropenia była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania produktu leczniczego (2,4%).

Powikłania neutropeniczne obejmowały zakażenia neutropeniczne (0,5%), sepsę neutropeniczną (0,8%) i wstrząs septyczny (1,1%), który w niektórych przypadkach prowadził do zgonu.

Wykazano, że G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności serca i zaburzenia rytmu serca

Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni dotyczące zaburzeń czynności serca występowały częściej w przypadku kabazytakselu, z czego u 6 pacjentów (1,6%) występowały zaburzenia rytmu serca stopnia ≥ 3 . Częstość występowania tachykardii po zastosowaniu kabazytakselu wynosiła 1,6% i żadna nie była stopnia ≥ 3 . Częstość występowania migotania przedsionków w grupie kabazytakselu wynosiła 1,1%. Po zastosowaniu kabazytakselu częściej zgłaszano przypadki niewydolności serca; zdarzenie zgłoszono u 2 pacjentów (0,5%). Jeden pacjent z grupy leczonej kabazytaksem zmarł z powodu niewydolności serca. U 1 pacjenta (0,3%) odnotowano migotanie komór zakończone zgonem, a u 2 pacjentów (0,5%) zatrzymanie akcji serca. Żadne z powyższych nie zostało uznane przez badacza za związane ze stosowaniem kabazytakselu.

Inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Częstość występowania niedokrwistości stopnia ≥ 3 ., zwiększonej aktywności AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła odpowiednio 10,6%, 0,7%, 0,9% i 0,6%.

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2)

Inne specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 371 pacjentów otrzymujących produkt JEVTANA w badaniu dotyczącym raka gruczołu krokowego, 240 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, w tym 70 pacjentów powyżej 75 lat. Następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu do młodszych pacjentów: zmęczenie (40,4% vs 29,8%), kliniczna neutropenia (24,2% vs 17,6%), astenia (23,8% vs 14,5%), gorączka (14,6% vs 7,6%), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (10,0% vs 4,6%), zakażenia dróg moczowych (9,6% vs 3,1%) i odwodnienie (6,7% vs 1,5%).

Częstość występowania następujących działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do młodszych pacjentów: neutropenia na podstawie wyników badań laboratoryjnych (86,3% vs 73,3%), kliniczna neutropenia (23,8% vs 16,8%) i gorączka neutropeniczna (8,3% vs 6,1%) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum dla produktu JEVTANA. Potencjalne powikłania po przedawkowaniu mogą obejmować zaostrzenie działań niepożądanych w postaci supresji szpiku kostnego oraz zaburzenia żołądka i jelit.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy umieścić na specjalistycznym oddziale i ściśle monitorować. W przypadku rozpoznania przedawkowania, należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi dawkę leczniczą G-CSF. Należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, Taksany, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania

Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym nowotworom ludzkim wszczepionym myszom. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec nowotworów podatnych na działanie docetakselu. Ponadto, kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu JEVTANA w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu III fazy, prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, w grupie pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem leczenia zawierającym docetaksel.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności badania było całkowite przeżycie (ang. OS, *Overall Survival*).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie bez progresji choroby (ang. PFS, *Progression Free Survival*) [definiowane, jako czas od randomizacji do progresji guza, progresji wg stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. PSA, *Prostatic Specific Antigen*), progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, bez względu na to, który pojawił się pierwszy], wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej ze strony guza wg klasyfikacji RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), progresję wg PSA (definiowaną, jako wzrost $\geq 25\%$ u pacjentów, u których początkowo nie stwierdzono spadku PSA lub $>50\%$ u pacjentów, u których stężenie antygenu zmniejszyło się), odpowiedź PSA na leczenie (zmniejszenie stężenia PSA w surowicy przynajmniej o 50%), progresję bólu [ocenianą przy użyciu skali aktualnego nasilenia bólu (ang. PPI, *Present Pain Intensity*) wg kwestionariusza McGilla i Melzacka oraz skali uwzględniającej rodzaj leków przeciwbólowych (ang. AS, *Analgesic Score*)] oraz odpowiedź bólowa (definiowana, jako zmniejszenie nasilenia w porównaniu do wartości wyjściowych o ponad 2 punkty wg PPI bez równoczesnego zwiększenia AS, albo zmniejszenie stosowanych leków przeciwbólowych o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych AS bez równoczesnego zwiększenia bólu).

W badaniu uczestniczyło łącznie 755 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt JEVTANA w dawce 25 mg/m² pc. dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 10 cykli, z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce dobowej 10 mg (n=378), albo mitoksantron w

dawce 12 mg/m² pc. dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 10 cykli, z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce dobowej 10 mg (n=377).

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 18 lat z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba była mierzalna wg kryteriów RECIST lub niemierzalna, z równoczesnym wzrostem stężenia PSA albo pojawieniem się nowych zmian, i wskaźnikiem sprawności 0 do 2 wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*). Pacjenci musieli również spełnić następujące kryteria laboratoryjne: liczba neutrofilów >1500/mm³, płytek krwi >100 000/mm³, stężenie hemoglobiny >10 g/dl, kreatyniny <1,5 × GGN, całkowitej bilirubiny <1 × GGN, aktywność AspAT i AlAT <1,5 × GGN.

Do badania nie kwalifikowano pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, zawałem mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, pacjentów z nieleczonymi zaburzeniami rytmu serca, dusznicą bolesną i (lub) nadciśnieniem tętniczym.

Cechy demograficzne, w tym wiek, rasa i stan sprawności wg ECOG (0 do 2) były podobne w obydwu grupach. Średnia wieku w grupie pacjentów otrzymujących produkt JEVTANA wynosiła 68 lat, zakres (46-92) a dystrybucja rasowa wynosiła 83,9% osób rasy kaukaskiej, 6,9% rasy azjatyckiej i (lub) orientalnej, 5,3% rasy czarnej i 4% innej.

Mediana liczby cykli wynosiła 6 w grupie JEVTANA i 4 w grupie mitoksantronu. Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie w ramach badania (10 cykli) wynosiła odpowiednio 29,4% i 13,5%.

Całkowite przeżycie było znamienne dłuższe u pacjentów przyjmujących produkt JEVTANA w porównaniu do mitoksantronu (odpowiednio 15,1 vs 12,7 miesiąca), z 30% zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do mitoksantronu (patrz tabela 3 i rycina 1).

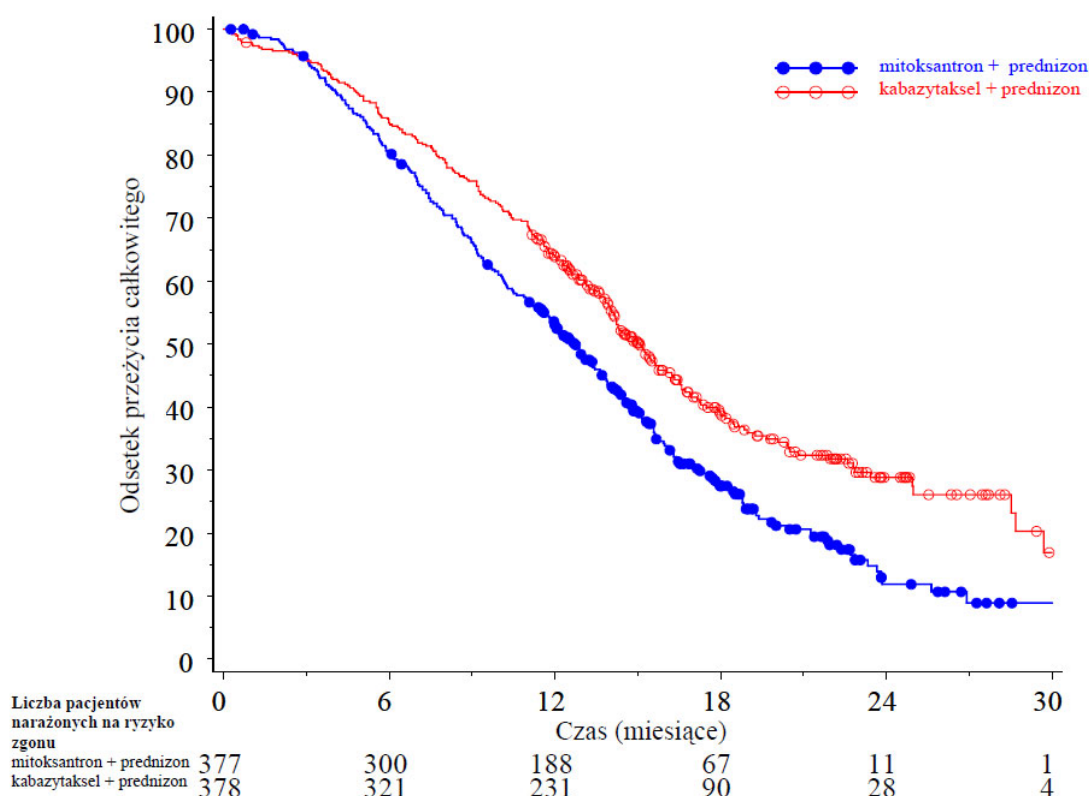
Podgrupa 59 pacjentów otrzymywała wcześniej skumulowaną dawkę docetakselu <225 mg/m² pc. (29 pacjentów w grupie JEVTANA, 30 pacjentów w grupie mitoksantronu). Nie odnotowano znamiennej różnicy w całkowitym przeżyciu [HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)].

Tabela 3: Skuteczność produktu JEVTANA w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami

	JEVTANA + prednizon n=378	mitoksantron + prednizon n=377
Całkowite przeżycie		
Liczba zgonów (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Mediana przeżycia (miesiące) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Współczynnik ryzyka (ang. HR, <i>Hazard Ratio</i>) ¹ (95% CI)		0,70 (0,59-0,83)
p-wartość		<0,0001

¹HR oszacowany przy użyciu modelu Coxa; współczynnik ryzyka poniżej 1 przemawia na korzyść produktu JEVTANA

Rycina 1: Krzywe przeżycia całkowitego wg Kaplana i Meiera



W grupie otrzymującej produkt JEVTANA odnotowano poprawę przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu do grupy otrzymującej mitoksantron, odpowiednio 2,8 (2,4-3,0) miesiąca vs 1,4 (1,4-1,7) miesiąca, HR (95%CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Odnotowano znamienne większy odsetek odpowiedzi guza wynoszący 14,4% (95%CI: 9,6-19,3) u pacjentów otrzymujących produkt JEVTANA w porównaniu do 4,4% (95%CI: 1,6-7,2) u pacjentów w grupie mitoksantronu, $p = 0,0005$.

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące PSA były korzystne w grupie otrzymującej produkt JEVTANA. Mediana czasu progresji wg PSA wynosiła 6,4 miesiąca (95%CI: 5,1-7,3) u pacjentów w grupie produktu JEVTANA w porównaniu do 3,1 miesiąca (95%CI: 2,2-4,4) w grupie mitoksantronu, HR 0,75 miesiąca (95%CI 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Odpowiedź wg stężenia PSA wynosiła 39,2% u pacjentów w grupie JEVTANA (95%CI: 33,9-44,5) vs 17,8% u pacjentów otrzymujących mitoksantron (95% CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Pomiędzy obiema grupami nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w progresji bólu i odpowiedzi bólowej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu JEVTANA we wszystkich populacjach dzieci i młodzieży we wskazaniu rak gruczołu krokowego (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Populacyjną analizę farmakokinetyki przeprowadzono w grupie 170 pacjentów, włączając pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi ($n = 69$), rakiem piersi z przerzutami ($n = 34$) i rakiem gruczołu krokowego z przerzutami ($n = 67$). Pacjenci otrzymywali kabazytaksel w dawkach od $10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $30 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co tydzień lub co 3 tygodnie.

Wchłanianie

Po 1-godzinnym wlewie dożylnym kabazytakselu w dawce 25 mg/m² pc. u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (n=67), C_{max} wynosiło 226 ng/ml [współczynnik zmienności (ang. CV, *Coefficient of Variation*): 107%] i wartość ta została osiągnięta pod koniec trwania 1-godzinnego wlewu (t_{max}). Średnia wartość AUC wynosiła 991 ng·h/ml (CV: 34%).

Nie obserwowano większych odchyśleń od proporcjonalności dawki w zakresie dawek od 10 do 30 mg/m² pc. u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi (n=126).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosiła 4870 l (2640 l/m² pc. dla pacjenta z medianą powierzchni ciała 1,84 m²).

W warunkach *in vitro*, wiązanie kabazytakselu z ludzkimi białkami surowicy wynosiło 89-92% i proces ten nie osiągnął stanu wysycenia do 50 000 ng/ml, co odpowiada najwyższemu stężeniu odnotowanemu w badaniach klinicznych. Kabazytaksel wiąże się głównie z ludzkimi albuminami surowicy (82,0%) i lipoproteinami (87,9% dla HDL, 69,8% dla LDL i 55,8% dla VLDL).

Współczynnik stężenia we krwi i osoczu w badaniach *in vitro* w ludzkiej krwi wahał się od 0,90 do 0,99, co wskazuje na równomierną dystrybucję kabazytakselu we krwi i osoczu.

Metabolizm

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie (>95%), głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4 (80 do 90%). Kabazytaksel jest głównym związkiem krążącym w osoczu u ludzi. W osoczu stwierdzono obecność 7 metabolitów (w tym 3 aktywne metabolity powstałe w wyniku *O*-demetylacji), z których główny stanowił 5% wpływu substancji czynnej na organizm. Około 20 metabolitów kabazytakselu jest wydalanych u ludzi z moczem i kałem.

Badania *in vitro* wskazują, że kabazytaksel w klinicznie istotnych stężeniach może potencjalnie hamować metabolizm produktów leczniczych, głównie będących substratami CYP3A. Jednak nie istnieje potencjalne ryzyko zahamowania przemian metabolicznych produktów będących substratami innych enzymów CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 i 2D6) ani indukcji przez kabazytaksel metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A, CYP2C9 i CYP3A. Kabazytaksel nie hamował w warunkach *in vitro* głównego szlaku biotransformacji warfaryny do 7-hydroksywarfaryny, zachodzącego za pośrednictwem CYP2C9. Dlatego nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych kabazytakselu i warfaryny w warunkach *in vivo*. Silny induktor lub inhibitor CYP3A może wpływać na stężenia kabazytakselu, ponieważ kabazytaksel jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Prednizon ani prednizolon podawany w dawce dobowej 10 mg nie wpływał na farmakokinetykę kabazytakselu.

W badaniach *in vitro* kabazytaksel nie hamował białek oporności wielolekowej (ang. MRP, *Multidrug-Resistant Proteins*): MRP1 i MRP2. Kabazytaksel hamował transport za pośrednictwem P-glikoproteiny (P-gp) (digoksyna, winblastyna) i białek oporności raka piersi (ang. BCRP, *Breast-Cancer-Resistant-Proteins*) (metotreksat) w stężeniach przynajmniej 38-krotnie większych od obserwowanych w warunkach klinicznych. Z tego względu ryzyko interakcji z substratami MRP, P-gp i BCRP w warunkach *in vivo* po podaniu dawki 25 mg/m² pc jest mało prawdopodobne.

Eliminacja

Po 1-godzinnym wlewie dożylnym [¹⁴C]-kabazytakselu w dawce 25 mg/m² pc., około 80% podanej dawki zostało wydalone w ciągu 2 tygodni. Kabazytaksel jest głównie wydalany z kałem w postaci licznych metabolitów (76% dawki), podczas gdy wydalanie kabazytakselu i metabolitów przez nerki stanowi mniej niż 4% dawki (2,3% w postaci niezmiennego leku w moczu).

Kabazytaksel wykazuje wysoki klirens osoczowy wynoszący 48,5 l/h (26,4 l/h/m² pc. dla pacjenta o medianie powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m²) i długi okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 95 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W populacyjnej analizie farmakokinetyki obejmującej 70 pacjentów w wieku 65 lat i starszych (57 pacjentów w wieku od 65 do 75 lat i 13 pacjentów powyżej 75 lat), nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę kabazytakselu.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu JEVTANA u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dotychczas nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ kabazytaksel jest wydalany głównie za pośrednictwem przemian metabolicznych, należy oczekiwać zwiększonego wpływu na organizm.

Zaburzenia czynności nerek

Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki (2,3% dawki). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki kabazytakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak populacyjna analiza farmakokinetyki przeprowadzona z udziałem 170 pacjentów, w tym 14 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) i 59 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) wykazała, że łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę kabazytakselu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, lecz obserwowane u psów po podaniu pojedynczej dawki, po zastosowaniu kabazytakselu przez 5 dni i w odstępach tygodniowych, przy poziomach ekspozycji niższych niż kliniczne poziomy ekspozycji i mogące mieć znaczenie w stosowaniu klinicznym, obejmowały: zmiany martwicze tętniczek wątrobowych lub w ich sąsiedztwie, hiperplazję nabłonka kanalików żółciowych i (lub) martwicę hepatocytów (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, lecz obserwowane u szczurów w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przy poziomach ekspozycji wyższych niż kliniczne poziomy ekspozycji i mogące mieć znaczenie przy stosowaniu klinicznym, obejmowały zaburzenia oka charakteryzujące się podtorebkowym obrzękiem i (lub) zwyrodnieniem włókien soczewki. Te zmiany były częściowo odwracalne po 8 tygodniach.

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego kabazytakselu. Kabazytaksel nie indukował mutacji w teście rewersji mutacji u bakterii (Amesa). Nie stwierdzono działania klastogennego w badaniu *in vitro* przy użyciu limfocytów ludzkich (brak indukcji strukturalnych aberracji chromosomalnych, ale wzrosła liczba komórek poliploidalnych). Odnotowano natomiast wzrost liczby mikrojąder w teście *in vivo* u szczurów. Jednak ustalenia dotyczące genotoksyczności są naturalnym elementem aktywności farmakologicznej związku (hamowanie depolimeryzacji tubuliny) i były obserwowane także w przypadku produktów leczniczych wykazujących analogiczną aktywność farmakologiczną.

Kabazytaksel nie wpływał na kopulację i płodność u samców szczurów. Jednak w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym, obserwowano zwyrodnienie pęcherzyków nasiennych i atrofię kanalików wyprowadzających jąder u szczurów oraz zwyrodnienie jąder (niewielkiego stopnia martwica pojedynczych komórek nabłonka najądrza) u psów. Ekspozycja u zwierząt była podobna lub niższa od obserwowanej u ludzi otrzymujących klinicznie odpowiadające dawki kabazytakselu.

Kabazytaksel podawany dożylnie raz dziennie w okresie od 6. do 17. dnia ciąży wywierał toksyczny wpływ na zarodki i płody u samic szczura, a także toksyczny wpływ na samice, prowadząc do obumarcia płodów i spadku średniej masy ciała płodu z towarzyszącym opóźnieniem procesu

kostnienia szkieletu. Ekspozycja u zwierząt była niższa od obserwowanej u ludzi otrzymujących klinicznie odpowiadające dawki kabazytakselu. Kabazytaksel przechodził przez barierę łożyskową u szczurów.

U szczurów kabazytaksel i jego metabolity przenikają do mleka samic w ilości do 1,5% dawki podanej w ciągu 24 godzin.

Ocena ryzyka dla środowiska

Wyniki badań nad ryzykiem dla środowiska wykazały, że produkt JEVTANA nie będzie powodował znaczącego ryzyka dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6 dotyczący usuwania niezużytego produktu).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat

Polisorbat 80

Kwas cytrynowy

Rozpuszczalnik

Etanol 96 %

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6

Nie należy używać worków infuzyjnych wykonanych z PVC i poliuretanowych zestawów do infuzji.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki: 2 lata.

Po otwarciu:

Fiolki z koncentratem i rozpuszczalnikiem należy zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Po wstępnym rozcieńczeniu koncentratu przy użyciu rozpuszczalnika:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 1 godziny w temperaturze otoczenia (15°C-30°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, mieszaninę koncentratu i rozpuszczalnika należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania i zwykle czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, jeśli rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Po ostatecznym rozcieńczeniu w worku i (lub) butelce do infuzji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji przez okres 8 godzin w temperaturze otoczenia (włączając czas wlewu wynoszący 1 godzinę) oraz przez 48 godzin w warunkach chłodniczych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania i zwykle czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, jeśli rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera jedną fiolkę z koncentratem i jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem:

- Koncentrat: 1,5 ml koncentratu w fiolce o objętości 15 ml z przezroczystego szkła (typ I), zamkniętej szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem, na którym znajduje się plastikowe zdejmowane wieczko koloru jasnozielonego.
- Rozpuszczalnik: 4,5 ml rozpuszczalnika w fiolce o objętości 15 ml z przezroczystego szkła (typ I), zamkniętej szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem koloru złotego, na którym znajduje się bezbarwne plastikowe zdejmowane wieczko.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt JEVTANA powinien być przygotowywany i podawany jedynie przez personel przeszkolony w obchodzeniu się z substancjami cytotoksycznymi. Kobiety w ciąży należące do personelu nie powinny mieć kontaktu z produktem. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem JEVTANA i przygotowywania jego roztworów, biorąc pod uwagę użycie wyposażenia ograniczającego ekspozycję na produkt leczniczy, środków ochrony osobistej (np. rękawiczki) i procedur przygotowania produktu leczniczego do użycia. W przypadku kontaktu produktu JEVTANA ze skórą na dowolnym etapie obchodzenia się z nim, należy natychmiast dokładnie umyć zanieczyszczone miejsce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy zawsze rozcieńczyć załączonym rozpuszczalnikiem przed dodaniem do roztworu do infuzji.

Opisany poniżej dwuetapowy proces rozcieńczania musi być przeprowadzony w sposób aseptyczny w celu przygotowania roztworu do infuzji.

Etap 1: Wstępne rozcieńczenie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przy użyciu załączonego rozpuszczalnika.

- Ułożyć obok siebie fiolkę z koncentratem produktu JEVTANA i załączony rozpuszczalnik. Roztwór koncentratu w fiolce powinien być przezroczysty.
- Pobrać całą zawartość załączonej fiołki z rozpuszczalnikiem za pomocą strzykawki, ustawiając częściowo fiolkę dnem do góry, a następnie wstrzyknąć zawartość strzykawki do odpowiedniej fiołki z koncentratem produktu JEVTANA. Aby w miarę możliwości ograniczyć powstawanie piany podczas wstrzykiwania rozpuszczalnika, należy skierować igłę w kierunku wewnętrznej powierzchni ściany fiołki z roztworem koncentratu i powoli wstrzykiwać zawartość strzykawki.
- Usunąć strzykawkę z igłą, a następnie ręcznie zmieszać zawartość fiołki delikatnie obracając ją kilkakrotnie do góry dnem aż do uzyskania przejrzystego, homogennego roztworu. Mieszanie powinno trwać około 45 sekund.
- Pozostawić roztwór na około 5 minut, a następnie sprawdzić jego homogenność i przejrzystość. Utrzymywanie się piany po tym czasie jest zjawiskiem normalnym.

Otrzymana mieszanina koncentratu i rozpuszczalnika zawiera 10 mg/ml kabazytakselu (co najmniej 6 ml objętości do podania). Mieszaninę należy natychmiast rozcieńczyć w sposób opisany w etapie 2.

Etap 2: Przygotowanie roztworu do infuzji.

- W zależności od dawki wymaganej dla określonego pacjenta, pobrać za pomocą strzykawki z podziałką odpowiednią objętość mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika zawierającej 10 mg/ml produktu JEVTANA. Dla przykładu: dawka 45 mg produktu JEVTANA wymaga pobrania 4,5 ml mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika przygotowanego w sposób opisany w etapie 1. Przygotowanie odpowiedniej dawki może wymagać użycia więcej niż jednej fiolki mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika.
- Ponieważ po zakończeniu etapu przygotowania roztworu opisanego w etapie 1 na ściankach fiolki może utrzymywać się piana, podczas pobierania mieszaniny zaleca się umieścić igłę połączoną ze strzykawką w środkowej części fiolki.
- Stosować worki do infuzji inne niż wykonane z PVC i wstrzyknąć pobraną objętość do 5% roztworu glukozy albo 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji. Stężenie roztworu do infuzji powinno wynosić od 0,10 mg/ml do 0,26 mg/ml.
- Usunąć strzykawkę i wymieszać ręcznie zawartość worka lub butelki do infuzji wykonując ruchy kołysania.

Roztwór do infuzji produktu JEVTANA należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Czas przechowywania przygotowanego roztworu może być jednak dłuższy w określonych warunkach opisanych w punkcie 6.3. Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji należy obejrzeć przed użyciem. Ponieważ roztwór do infuzji jest przesycony, w miarę upływu czasu może krystalizować. W takim przypadku roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

Podczas podawania produktu leczniczego zaleca się stosować filtr o nominalnej wielkości porów 0,22 mikrona, założony na zestawie do infuzji.

Do przygotowywania i podawania produktu JEVTANA nie należy używać worków do infuzji wykonanych z PVC i poliuretanowych zestawów do infuzji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

sanofi-aventis
174, avenue de France
F - 75013 Paryż
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [http:// www. ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham, Essex RM10 7XS,
Wielka Brytania

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzkiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.4 Planu Zarządzania Ryzkiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzkiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawić:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JEVTANA 60 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji kabazytaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml koncentratu zawiera 40 mg kabazytakselu.

Każda fiolka z 1,5 ml koncentratu zawiera 60 mg kabazytakselu.

Po wstępnym rozcieńczeniu, stężenie kabazytakselu wynosi 10 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Fiolka z koncentratem: polisorbat 80 i kwas cytrynowy.

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 15% v/v etanolu 96% i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka z 1,5 ml koncentratu i 1 fiolka z 4,5 ml rozpuszczalnika.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Fiolki jednorazowego użytku.

UWAGA: do rozcieńczenia należy użyć CAŁĄ zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie (wlew) PO ostatecznym rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla małych dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Należy zapoznać się z informacją w ulotce dotyczącą okresu ważności rozcieńczonego roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

sanofi-aventis
174, avenue de France
F - 75013 Paryż
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

NAKLEJKA NA FIOLKĘ Z KONCENTRATEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

JEVTANA 60 mg jałowy koncentrat
kabazytaksel
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć w rozpuszczalniku (patrz ulotka).

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

NAKLEJKA NA FIOLKĘ Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

ROZPUSZCZALNIK produktu JEVTANA

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozcieńczenia należy użyć CAŁĄ zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4,5 ml 15% etanolu w wodzie.

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

JEVTANA 60 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji kabazytaksel

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek JEVTANA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku JEVTANA
3. Jak stosować lek JEVTANA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek JEVTANA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK JEVTANA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Nazwa leku to JEVTANA. Należy on do grupy leków zwanych „taksanami”, które są stosowane w leczeniu raka.

Lek JEVTANA stosuje się w leczeniu raka gruczołu krokowego (prostaty), gdy stwierdzono postęp choroby po zastosowaniu innej chemioterapii. Lek działa poprzez zatrzymanie wzrostu i podziału komórek.

Częścią leczenia jest również codzienne, doustne przyjmowanie kortykosteroidu (prednizon lub prednizolon). Należy zwrócić się do lekarza w celu uzyskania informacji na temat tego leku.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU JEVTANA

Kiedy nie stosować leku JEVTANA:

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kabazytaksel, inne taksany lub którykolwiek z pozostałych składników leku, w tym polisorbat 80.
- Jeśli liczba białych krwinek jest za mała (liczba neutrofilów mniejsza lub równa $1500/\text{mm}^3$).
- Jeśli pacjent ma zaburzenia czynności wątroby.
- Jeśli pacjent otrzymał ostatnio lub ma otrzymać szczepionkę przeciwko żółtej febrze.

Nie należy przyjmować leku JEVTANA, jeżeli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku JEVTANA.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek JEVTANA

Przed każdym podaniem leku JEVTANA przeprowadza się badania krwi pacjenta, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi oraz czynność wątroby i nerek są odpowiednie do podania leku JEVTANA.

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku:

- Wystąpienia gorączki. Podczas stosowania leku JEVTANA istnieje prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby białych krwinek. Lekarz będzie badał krew i monitorował ogólny stan pacjenta w kierunku wystąpienia objawów zakażenia. Może także zlecić zastosowanie innych leków w celu utrzymania prawidłowej liczby białych krwinek. U pacjentów z niskimi

parametrami morfologii krwi mogą pojawić się zakażenia zagrażające życiu. Najwcześniejszym objawem zakażenia może być gorączka, dlatego jeżeli wystąpi, należy natychmiast poinformować lekarza.

- Wcześniejszego występowania jakichkolwiek uczuleń (alergii). Podczas stosowania leku JEVTANA mogą wystąpić ciężkie reakcje uczuleniowe.
- Wystąpienia ciężkiej lub długotrwałej biegunki, nudności lub wymiotów. Wszystkie z wymienionych objawów mogą prowadzić do ciężkiego odwodnienia. Mogą także wymagać leczenia.
- Problemów z nerkami.
- Problemów z wątrobą występującymi podczas leczenia.
- Znacznego zwiększenia lub zmniejszenia objętości moczu wydalanego w ciągu doby.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta. Lekarz może zmniejszyć dawkę leku JEVTANA albo przerwać leczenie.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że niektóre leki mogą wpływać na działanie leku JEVTANA, albo lek JEVTANA może wpływać na działanie innych leków. Dotyczy to następujących leków:

- ketokonazol, ryfampicyna – leki stosowane w leczeniu zakażeń;
- karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina – leki stosowane w leczeniu drgawek;
- ziele dziurawica (*Hypericum perforatum*) – ziołowy lek na depresję i inne stany.

Przed poddaniem się szczepieniom należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku JEVTANA.

Płodność, ciąża i karmienie piersią

Pacjent powinien używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych, jeżeli jego partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę. Lek JEVTANA może być obecny w nasieniu i może wpływać na płód. Pacjenci przyjmujący lek JEVTANA nie powinni zostawać ojcami w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia, a przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ lek JEVTANA może zmieniać płodność u mężczyzn.

Leku JEVTANA nie powinny stosować kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Nie należy stosować leku JEVTANA podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku może pojawić się uczucie zmęczenia lub zawroty głowy. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn ani posługiwać się narzędziami do czasu ustąpienia tych objawów.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku JEVTANA

Lek zawiera 15% v/v etanolu (alkoholu), co odpowiada 14 ml piwa lub 6 ml wina. Lek może być szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową.

Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką.

3. JAK STOSOWAĆ LEK JEVTANA

Instrukcja stosowania

Przed zastosowaniem leku JEVTANA pacjentom podaje się leki przeciwwuczuleniowe aby zmniejszyć ryzyko reakcji alergicznych.

- Lek JEVTANA jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Lek JEVTANA musi być odpowiednio przygotowany (rozcieńczony) przed podaniem. W tej ulotce znajdują się praktyczne informacje dla lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów dotyczące obchodzenia się z lekiem JEVTANA i sposobu jego podawania.
- Lek JEVTANA podaje się w szpitalu w postaci wlewu kroplowego (kroplówka) trwającego około godzinę do jednej z żył pacjenta (podanie dożylnie).
- Elementem leczenia jest również codzienne, doustne przyjmowanie przez pacjenta kortykosteroidu (prednizon lub prednizolon).

Dawka i częstość stosowania

- Zwykle stosowana dawka zależy od powierzchni ciała pacjenta. Lekarz dokonuje obliczenia pola powierzchni ciała pacjenta w metrach kwadratowych (m²) i na tej podstawie określa wielkość dawki do podania.
- Wlewu dokonuje się zwykle co 3 tygodnie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, JEVTANA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz powinien omówić z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśnić potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z leczenia.

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

- Gorączka (wysoka temperatura ciała). Występuje bardzo często (dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów).
- Ciężka utrata płynów z organizmu (odwodnienie). Występuje często (dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów). Odwodnienie może wystąpić w wyniku ciężkiej lub długotrwałej biegunki, gorączki albo wymiotów.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta.

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) lub białych krwinek (ważnych dla zwalczania zakażeń)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (co zwiększa ryzyko krwawienia)
- utrata apetytu (jadłowstręt)
- zmiany odczuwania smaku
- duszność
- kaszel
- podrażnienie żołądka, w tym nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia
- ból brzucha
- krótkotrwała utrata włosów (w większości przypadków normalny wzrost włosów powinien powrócić)
- ból pleców
- ból stawów
- obecność krwi w moczu

- uczucie zmęczenia, osłabienie lub brak energii.

Często (dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10):

- zakażenie dróg moczowych
- brak białych krwinek związany z gorączką i zakażeniem
- uczucie drętwienia, kłucia, pieczenia, lub pogorszenie czucia w rękach i stopach
- zawroty głowy
- ból głowy
- zmniejszenie lub zwiększenie ciśnienia krwi
- uczucie dyskomfortu w żołądku, zgaga, lub odbijania
- ból żołądka
- guzki krwawnicze (hemoroidy)
- skurcze mięśni
- ból podczas oddawania moczu, lub częste oddawanie moczu
- nietrzymanie moczu
- choroba nerek, lub zaburzenia czynności nerek
- owrzodzenie ust lub warg
- zakażenia lub ryzyko zakażeń
- podwyższone stężenie cukru we krwi
- obniżone stężenie potasu we krwi
- splątanie
- uczucie lęku
- nieprawidłowe czucie, utrata czucia, albo uczucie bólu w dłoniach i stopach
- dzwonienie w uszach
- trudności w utrzymaniu równowagi
- szybkie lub nieregularne bicie serca
- zakrzep krwi w nogach
- uczucie gorąca albo napadowe zaczerwienienie skóry
- ból jamy ustnej lub gardła
- krwawienie z odbytnicy
- zaczerwienienie skóry
- dyskomfort lub bóle mięśni
- obrzęk stóp lub nóg
- dreszcze.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK JEVTANA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku JEVTANA po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i naklejce na fiolkę po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w lodówce.

Informacje dotyczące warunków i czasu przechowywania leku JEVTANA po rozcieńczeniu i przygotowaniu do użycia opisano w punkcie „Praktyczne informacje dotyczące obchodzenia się z lekiem i sposobu jego podawania”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek JEVTANA

Substancją czynną leku jest kabazytaksel. Jeden mililitr koncentratu zawiera 40 mg kabazytakselu. Każda fiolka koncentratu zawiera 60 mg kabazytakselu. Ponadto lek zawiera polisorbát 80 i kwas cytrynowy w koncentracji oraz etanol 96% i wodę do wstrzykiwań w rozpuszczalniku.

Jak wygląda lek JEVTANA i co zawiera opakowanie

Lek JEVTANA jest koncentratem i rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Koncentrat jest przejrzystym, oleistym roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej.

Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

Jedno opakowanie leku JEVTANA zawiera:

- Jedną fiolkę jednorazowego użytku z 1,5 ml koncentratu w fiolce z przezroczystego szkła, zamkniętej szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem, na którym znajduje się plastikowe zdejmowane wieczko koloru jasnozielonego.
- Jedną fiolkę jednorazowego użytku z 4,5 ml rozpuszczalnika w fiolce z przezroczystego szkła, zamkniętej szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem koloru złotego, na którym znajduje się bezbarwne plastikowe zdejmowane wieczko.

Podmiot odpowiedzialny

sanofi-aventis
174, avenue de France
F - 75013 Paryż
Francja

Wytwórca

Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Anglia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: [http:// www. ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

PRAKTYCZNE INFORMACJE DLA LEKARZY I PRACOWNIKÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ DOTYCZĄCE PRZYGOTOWYWANIA I OBCHODZENIA SIĘ Z PRODUKTEM JEVTANA 60 mg KONCENTRAT I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

Poniższa informacja stanowi uzupełnienie punktu 3 i 5 dla użytkownika.
Przed przygotowaniem roztworu do infuzji należy przeczytać cały opis przedstawionej procedury.

Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz produktów używanych do rozcieńczenia.

Okres ważności i specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Dla opakowania produktu JEVTANA 60 mg koncentrat i rozpuszczalnik:

Nie przechowywać w lodówce.

Po otwarciu:

Fiolki z koncentratem i rozpuszczalnikiem należy zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, dwuetapowy proces rozcieńczania leku musi być wykonany w kontrolowanych i aseptycznych warunkach (patrz poniżej „Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania”).

Po wstępnym rozcieńczeniu produktu JEVTANA 60 mg koncentrat przy użyciu rozpuszczalnika:

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 1 godziny w temperaturze otoczenia.

Po ostatecznym rozcieńczeniu w worku i (lub) butelce do infuzji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji przez okres 8 godzin w temperaturze otoczenia (15°C-30°C) (włączając czas wlewu wynoszący 1 godzinę) oraz przez 48 godzin w warunkach chłodniczych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania i zwykle czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, jeśli rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem JEVTANA i przygotowywania jego roztworów, biorąc pod uwagę użycie wyposażenia ograniczającego ekspozycję na produkt leczniczy, środków ochronny osobistej (np. rękawiczki) i procedur przygotowywania produktu leczniczego do użycia.

W przypadku kontaktu produktu JEVTANA ze skórą na dowolnym etapie obchodzenia się z nim, należy natychmiast dokładnie umyć zanieczyszczone miejsce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Produkt JEVTANA powinien być przygotowywany i podawany jedynie przez personel przeszkolony w obchodzeniu się z substancjami cytotoksycznymi. Kobiety w ciąży należące do personelu nie powinny mieć kontaktu z produktem.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy zawsze rozcieńczyć załączonym rozpuszczalnikiem przed dodaniem do roztworu do infuzji.

Etap 1: Przygotowywanie

Opisany poniżej dwuetapowy proces rozcieńczania musi być przeprowadzony w sposób aseptyczny w celu przygotowania roztworu do infuzji.

Etap 1: Wstępne rozcieńczenie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przy pomocy załączonego rozpuszczalnika.

- Ułożyć obok siebie fiolkę z koncentratem produktu JEV TANA i załączonym rozpuszczalnikiem. Roztwór koncentratu w fiolce powinien być przezroczysty.
- Pobrać całą zawartość załączonej fiołki z rozpuszczalnikiem za pomocą strzykawki, ustawiając częściowo fiolkę dnem do góry, a następnie wstrzyknąć zawartość strzykawki do odpowiedniej fiołki z koncentratem produktu JEV TANA. Aby w miarę możliwości ograniczyć powstawanie piany podczas wstrzykiwania rozpuszczalnika, należy skierować igłę w kierunku wewnętrznej powierzchni ściany fiołki z roztworem koncentratu i powoli wstrzykiwać zawartość strzykawki.
- Usunąć strzykawkę z igłą, a następnie ręcznie zmieszać zawartość fiołki delikatnie obracając ją kilkakrotnie do góry dnem aż do uzyskania przejrzystego, homogennego roztworu. Mieszanie powinno trwać około 45 sekund.
- Pozostawić roztwór na około 5 minut, a następnie sprawdzić jego homogenność i przejrzystość. Utrzymywanie się piany po tym czasie jest zjawiskiem normalnym.

Otrzymana mieszanina koncentratu i rozpuszczalnika zawiera 10 mg/ml kabazytakselu (co najmniej 6 ml objętości do podania). Mieszaninę należy natychmiast rozcieńczyć w sposób opisany w etapie 2.

Etap 2: Przygotowanie roztworu do infuzji.

- W zależności od dawki wymaganej dla określonego pacjenta, pobrać za pomocą strzykawki z podziałką odpowiednią objętość mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika zawierającej 10 mg/ml produktu JEV TANA. Dla przykładu: dawka 45 mg produktu JEV TANA wymaga pobrania 4,5 ml mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika przygotowanego w sposób opisany w etapie 1. Przygotowanie odpowiedniej dawki może wymagać użycia więcej niż jednej fiołki mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika.
- Ponieważ po zakończeniu etapu przygotowania opisanego w etapie 1 na ściankach fiołki może utrzymywać się piana, podczas pobierania mieszaniny zaleca się umieścić igłę połączoną ze strzykawką w centralnej części fiołki.
- Stosować worki do infuzji inne niż wykonane z PVC i wstrzyknąć pobraną objętość do 5% roztworu glukozy albo 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji. Stężenie roztworu do infuzji powinno wynosić od 0,10 mg/ml do 0,26 mg/ml.
- Usunąć strzykawkę i wymieszać ręcznie zawartość worka lub butelki do infuzji wykonując ruchy kołysania.

Roztwór do infuzji produktu JEV TANA należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Czas przechowywania przygotowanego roztworu może być jednak dłuższy w określonych warunkach opisanych powyżej w punkcie „**Okres ważności i specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**”.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji należy obejrzeć przed użyciem. Ponieważ roztwór do infuzji jest przesycony, w miarę upływu czasu może krystalizować. W takim przypadku roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Sposób podawania

Produkt JEV TANA podaje się w postaci 1-godzinnej infuzji.

Podczas podawania produktu zaleca się stosować filtr o nominalnej wielkości porów 0,22 mikrona, założony na zestawie do infuzji.