

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.

Jedna fiolka z 1,5 ml (objętość nominalna) koncentratu zawiera 60 mg kabazytakselu.

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

Uwaga: zarówno fiolka z koncentratem produktu leczniczego JEV TANA 60 mg/1,5 ml (objętość napełnienia: 73,2 mg kabazytakselu/1,83 ml) oraz fiolka z rozpuszczalnikiem (objętość napełnienia: 5,67 ml) zawierają nadmiar płynu w celu wyrównania jego strat podczas przygotowania. Nadmiar ten zapewnia, że po rozcieńczeniu CAŁĄ zawartością dołączonego rozpuszczalnika, otrzymany roztwór zawiera 10 mg/ml kabazytakselu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna 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 leczniczy JEV TANA w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy 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 leczniczy 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 leczniczego 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 leczniczego JEVTANA wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu 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 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0]):

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.

Jeśli u pacjentów nadal występują którekolwiek z opisanych działań niepożądanych po zastosowaniu dawki 20 mg/m² pc., należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki do 15 mg/m² pc. lub przerwanie leczenia produktem leczniczym JEVTANA. Dane dotyczące pacjentów stosujących dawkę mniejszą niż 20 mg/m² pc. są ograniczone.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $>1,5$ x GGN), należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu do 20 mg/m² pc. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania podczas podawania kabazytakselu. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od $>1,5$ do ≤ 3 x GGN), maksymalna tolerowana dawka to 15 mg/m² pc. W przypadku leczenia u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka kabazytakselu nie powinna być większa niż 15 mg/m² pc. Dane dotyczące skuteczności leczenia z zastosowaniem tej dawki są ograniczone.

Nie należy podawać kabazytakselu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>3 \times \text{GGN}$) (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 zaburzeniami czynności nerek, niewymagających hemodializy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ($\text{CL}_{\text{CR}} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ze względu na ich stan oraz ograniczone dane, należy zachować ostrożność podczas leczenia 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 silnymi inhibitorami CYP3A. Jednak, jeśli pacjent wymaga jednoczesnego przyjmowania silnego inhibitora CYP3A, należy rozważyć zmniejszenie dawki kabazytakselu o 25% (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy JEVTANA nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego JEVTANA u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy JEVTANA jest przeznaczony do podawania dożylnego.

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

Nie należy używać worków infuzyjnych wykonanych z PVC i poliuretanowych zestawów do infuzji. Produktu leczniczego JEVTANA nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kabazytaksel, inne taksany, na polisorbat 80 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Liczba neutrofilów poniżej $1500/\text{mm}^3$.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>3 \times \text{GGN}$).
- 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 infuzji kabazytakselu (patrz punkt 4.2).

Należy ściśle obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszej i drugiej infuzji dożylnej. Ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu infuzji dożylnej 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 infuzji kabazytakselu i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego JEVTANA u pacjentów, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas stosowania produktu leczniczego może wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się neutropenią, niedokrwistością, małopłytkowością lub pancytopenią (patrz poniżej „Ryzyko neutropenii” i „Niedokrwistość” w punkcie 4.4).

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).

Zaburzenia żołądka i jelit

Objawy takie jak ból i tkliwość brzucha, gorączka, uporczywe zaparcie, biegunka z towarzyszącą neutropenią lub bez mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności układu pokarmowego, którą należy niezwłocznie ocenić oraz leczyć. Może zajść konieczność odroczenia lub zaprzestania leczenia kabazytakselem.

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.

Ryzyko ciężkich zaburzeń żołądka i jelit

U pacjentów leczonych kabazytakselem zgłaszano krwotok z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażoną jelit, zapalenie jelita grubego, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów najbardziej zagrożonych wystąpieniem powikłań ze strony przewodu pokarmowego: u pacjentów z neutropenią, w podeszłym wieku, stosujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwpłytkowe, leczenie przeciwzakrzepowe, u pacjentów z uprzednią radioterapią miednicy lub u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego taką jak owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dyzestezje) i obwodowej neuropatii ruchowej. Pacjentów leczonych kabazytakselem 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).

Niedokrwistość

Obserwowano występowanie niedokrwistości u pacjentów przyjmujących kabazytaksel (patrz punkt 4.8). Należy skontrolować wartość hemoglobiny i hematokrytu przed rozpoczęciem stosowania kabazytakselu oraz u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi niedokrwistości lub utraty krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl i zastosować odpowiednie środki wynikające ze wskazań klinicznych.

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 jakiegokolwiek zaburzenia czynności nerek prowadzącego do wystąpienia niewydolności nerek stopnia ≥ 3 . według CTCAE 4.0.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem (patrz punkt 4.8).

Jeżeli u pacjenta wystąpią lub nasilą się objawy niepożądane ze strony płuc, należy uważnie monitorować stan pacjenta, a w razie konieczności niezwłocznie przeprowadzić odpowiednie badania i podjąć leczenie. Zalecane jest zaprzestanie leczenia kabazytaksem do czasu postawienia rozpoznania. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta. Należy staranie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia leczenia kabazytaksem.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego JEVTANA jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 x GGN) (patrz punkty 4.3 i 5.2) Należy zmniejszyć dawkę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >1 do $\leq 1,5$ x GGN lub AspAT $>1,5$ x GGN) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, ponieważ mogą zwiększać stężenie kabazytakselu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A, należy rozważyć uważne monitorowanie w celu wykrycia toksyczności oraz zmniejszenie dawki kabazytakselu (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

Ten produkt leczniczy zawiera 573 mg alkoholu (etanolu) w każdej fiołce z rozpuszczalnikiem. Ilość alkoholu w dawce tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 11 ml piwa lub 5 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków. Jednak należy zachować szczególną ostrożność w przypadku osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby, padaczką oraz pacjenci z chorobą alkoholową w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że kabazytaksel jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A (80% do 90%) (patrz punkt 5.2).

Inhibitory CYP3A

Wielokrotne przyjmowanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę), który jest silnym inhibitorem CYP3A prowadziło do zmniejszenia klirensu kabazytakselu o 20%, co odpowiada zwiększeniu AUC o 25%. Dlatego, z uwagi na możliwość zwiększenia stężenia kabazytakselu w osoczu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, worykonazol) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie aprepitantu, umiarkowanego inhibitora CYP3A nie miało wpływu na klirens kabazytakselu.

Induktory CYP3A

Wielokrotne przyjmowanie ryfampicyny (600 mg raz na dobę), która jest silnym induktorem CYP3A prowadziło do zwiększenia klirensu kabazytakselu o 21%, co odpowiada zmniejszeniu AUC o 17%. Dlatego, z uwagi na możliwość zmniejszenia stężenia kabazytakselu w osoczu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A (np. fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, fenobarbital) (patrz punkty 4.2 i 4.4). Ponadto, pacjenci nie powinni przyjmować preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego.

OATP1B1

Wykazano również, że w warunkach *in vitro* kabazytaksel hamuje białka transportowe z grupy polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1. Ryzyko interakcji z substratami OATP1B1 (np. statyny, walsartan, repaglinid) jest możliwe, zwłaszcza w czasie trwania infuzji (1 godzina) i aż do 20 minut po zakończeniu infuzji. Zalecany jest 12-godzinny odstęp czasu przed infuzją i przynajmniej 3-godzinny po zakończeniu infuzji przed podaniem substratu OATP1B1.

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

Nie ma 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 niestosujących 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 dziecka karmionego piersią.

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 się poradzić w sprawie przechowania swojego nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kabazytaksel wywiera umiarkowany wpływ 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 leczniczego JEVTANA w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w 3 randomizowanych, prowadzonych metodą otwartej próby, kontrolowanych badaniach (TROPIC, PROSELICA oraz CARD), z udziałem 1092 pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, otrzymujących kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. co 3 tygodnie. Średnio pacjenci otrzymywali 6 do 7 cykli leczenia kabazytaksel.

Częstości występowania działań niepożądanych, ustalone na podstawie zbiorczej analizy danych z tych 3 badań, przedstawiono poniżej oraz w tabelarycznym zestawieniu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: niedokrwistość (99,0%), leukopenia (93,0%), neutropenia (87,9%), trombocytopenia (41,1%), biegunka (42,1%), zmęczenie (25,0%) i astenia (15,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 , występującymi u co najmniej 5% pacjentów były: neutropenia (73,1%), leukopenia (59,5%), niedokrwistość (12,0%), gorączka neutropeniczna (8,0%) i biegunka (4,7%).

Przerwanie stosowania kabazytakselu z powodu wystąpienia u pacjentów działań niepożądanych odnotowano z podobną częstością we wszystkich 3 badaniach (18,3% w badaniu TROPIC, 19,5% w PROSELICA i 19,8% w CARD). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>1,0%) prowadzącymi do przerwania stosowania kabazytakselu były: krwimocz, zmęczenie i neutropenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w tabeli 2 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); 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 kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, pochodzące ze zbiorczej analizy danych (n=1092)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥ 3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie neutropeniczne/ posocznica		48 (4,4)		42 (3,8)
	Wstrząs septyczny			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsa		13 (1,2)		13 (1,2)
	Zapalenie tkanki łącznej			8 (0,7)	3 (0,3)
	Zakażenia dróg moczowych		103 (9,4)		19 (1,7)
	Grypa		22 (2,0)		0
	Zapalenie pęcherza moczowego		22 (2,0)		2 (0,2)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		23 (2,1)		0
	Półpasiec		14 (1,3)		0
	Grzybica		11 (1,0)		1 (<0,1)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Niedokrwistość ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Małopłytkowość ^a	4478 (44,1)			44 (4,1)
	Gorączka neutropeniczna		87 (8,0)		87 (8,0)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość			7 (0,6)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	192 (17,6)			11 (1,0)
	Odwodnienie		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglikemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipokaliemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność		45 (4,1)		0
	Niepokój		13 (1,2)		0
	Stan splątania		12 (1,1)		2 (0,2)
	Utrata smaku		64 (5,9)		0
	Zaburzenia smaku		56 (5,1)		0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Obwodowa neuropatia czuciowa		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezje		46 (4,2)		0
	Niedoczulica		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		63 (5,8)		0
	Ból głowy		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letarg		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Rwa kulszowa			9 (0,8)	1 (<0,1)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek		11 (1,0)		0
	Zwiększone łzawienie		22 (2,0)		0
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne			7 (0,6)	0
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)		15 (1,4)		1 (<0,1)
Zaburzenia serca*	Migotanie przedsionków		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachykardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie		38 (3,5)		5 (0,5)
	Zakrzepica żył głębokich		12 (1,1)		9 (0,8)
	Nadciśnienie tętnicze		29 (2,7)		12 (1,1)
	Niedociśnienie ortostatyczne			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Uderzenia gorąca		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Napadowe zaczerwienienie skóry			9 (0,8)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność		97 (8,9)		9 (0,8)
	Kaszel		79 (7,2)		0
	Ból jamy ustnej i gardła		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Zapalenie płuc		26 (2,4)		16 (1,5)
	Zatorowość płucna		30 (2,7)		23 (2,1)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	460 (42,1)			51 (4,7)
	Nudności	347 (31,8)			14 (1,3)
	Wymioty	207 (19,0)			14 (1,3)
	Zaparcie	202 (18,5)			8 (0,7)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
	Ból brzucha		105 (9,6)		15 (1,4)
	Niestrawność		53 (4,9)		0
	Ból w nadbrzuszu		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Guzki krwawnicze		22 (2,0)		0
	Choroba refluksowa przełyku		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Krwawienie z odbytnicy		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suchość w ustach		19 (1,7)		2 (0,2)
	Wzdęcia		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Zapalenie jamy ustnej		46 (4,2)		2 (0,2)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie		80 (7,3)		0
	Suchość skóry		23 (2,1)		0
	Rumień			8 (0,7)	0
	Zaburzenia paznokci			8 (0,7)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	166 (15,2)			24 (2,2)
	Ból stawów		88 (8,1)		9 (0,8)
	Ból kończyn		76 (7,0)		9 (0,8)
	Skurcz mięśni		51 (4,7)		0
	Ból mięśni		40 (3,7)		2 (0,2)
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego		34 (3,1)		3 (0,3)
	Oslabienie mięśni		31 (2,8)		1 (0,2)
	Ból w bocznej części ciała		17 (1,6)		5 (0,5)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek		21 (1,9)		14 (1,3)
	Niewydolność nerek			8 (0,7)	6 (0,5)
	Trudności w oddawaniu moczu		52 (4,8)		0
	Kolka nerkowa		14 (1,3)		2 (0,2)
	Krwiomocz	205 (18,8)			33 (3,0)
	Częstomocz		26 (2,4)		2 (0,2)
	Wodonercze		25 (2,3)		13 (1,2)
	Zatrzymanie moczu		36 (3,3)		4 (0,4)
	Nietrzymanie moczu		22 (2,0)		0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥ 3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
				8 (0,7)	6 (0,5)
	Niedrożność moczowodów				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból miednicy		20 (1,8)		5 (0,5)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Gorączka		90 (8,2)		5 (0,5)
	Obrzęk obwodowy		96 (8,8)		2 (0,2)
	Zapalenie śluzówek		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Ból		36 (3,3)		7 (0,6)
	Ból w klatce piersiowej		11 (1,0)		2 (0,2)
	Obrzęk			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Dreszcze		12 (1,1)		0
	Złe samopoczucie		21 (1,9)		0
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		81 (7,4)		0
	Wzrost aktywności AspAT		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Wzrost aktywności aminotransferaz			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a na podstawie badań laboratoryjnych

* szczegółowe informacje patrz punkt poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia i towarzyszące jej zaburzenia kliniczne

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

Częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 . na podstawie wyników badań laboratoryjnych różniła się w zależności od zastosowania G-CSF od 44,7% do 76,7%, z najniższą odnotowaną częstością, gdy zastosowano profilaktycznie G-CSF. Podobnie, częstość występowania gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 . wahała się od 3,2% do 8,6%.

Powikłania neutropeniczne (w tym gorączka neutropeniczna, zakażenie neutropeniczne/posocznica i neutropeniczne zapalenie okrężnicy), które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonu, wystąpiły u 4,0% pacjentów, u których zastosowano profilaktycznie G-CSF oraz u 12,8% pozostałych pacjentów.

Zaburzenia czynności serca i zaburzenia rytmu serca

W zbiorczej analizie danych, przypadki zaburzeń czynności serca odnotowano u 5,5% pacjentów z czego u 1,1% występowały zaburzenia rytmu serca stopnia ≥ 3 . Częstość występowania tachykardii po zastosowaniu kabazytakselu wynosiła 1,0%, z czego u mniej niż 0,1% była stopnia ≥ 3 . Częstość występowania migotania przedsionków wynosiła 1,3%. Zgłoszono przypadki niewydolności serca u

2 pacjentów (0,2%), z których jeden zakończył się zgonem. U 1 pacjenta (0,3%) odnotowano migotanie komór zakończone zgonem, a u 3 pacjentów (0,5%) zatrzymanie akcji serca. Żadne z powyższych nie zostało uznane przez badacza za związane ze stosowaniem kabazytakselu.

Krwiomocz

W zbiorczej analizie danych, częstość występowania krwiomoczu wszystkich stopni wynosiła 18,8% z zastosowaniem dawki 25 mg/m² pc. (patrz punkt 5.1). W blisko połowie przypadków zidentyfikowano czynniki sprzyjające, takie jak progresja choroby, jej nasilenie, infekcja lub leczenie antykoagulantami/NLPZ/kwasem acetylosalicylowym.

Inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

W zbiorczej analizie danych, częstość występowania niedokrwistości stopnia ≥ 3 ., zwiększonej aktywności AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła odpowiednio 12,0%, 1,3%, 1,0% i 0,5%.

Zaburzenia żołądka i jelit

Obserwowano występowanie: zapalenia jelita grubego, zapalenia jelit, zapalenia żołądka, neutropenicznego zapalenia jelit. Zgłaszano także krwotok z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażenną jelit i niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania (częstość występowania nieznana - nie można określić na podstawie dostępnych danych) śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często zgłaszano występowanie zapalenia pęcherza moczowego spowodowane nawrotem objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomenon*), w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 4.2

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 1092 pacjentów otrzymujących kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. w badaniach dotyczących raka gruczołu krokowego, 755 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, w tym 238 pacjentów powyżej 75 lat.

Następujące niehematologiczne działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu do młodszych pacjentów: zmęczenie (33,5% vs 23,7%), astenia (23,7% vs 14,2%), zaparcia (20,4% vs 14,2%) i duszność (10,3% vs 5,6%). Neutropenia (90,9% vs 81,2%) i małopłytkowość (48,8% vs 36,1%) także były działaniami niepożądanymi występującymi z 5% częstością, które zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu do młodszych. Neutropenia stopnia ≥ 3 . i gorączka neutropeniczna były zgłaszane z większą różnicą w częstości występowania między obiema grupami pacjentów (odpowiednio 14% i 4% większą u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów < 65 roku życia) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum dla kabazytakselu. Potencjalne powikłania po przedawkowaniu mogą obejmować zaostrenie 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: L01CD04

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.

Działanie farmakodynamiczne

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 leczniczego JEVTANA w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu III fazy (badanie EFC6193), prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, w grupie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem leczenia zawierającym docetaksel.

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

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. progression free survival) [definiowane, jako czas od randomizacji do progresji guza, progresji wg stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, ang. 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 (PPI, ang. Present Pain Intensity) według kwestionariusza McGilla i Melzacka oraz skali uwzględniającej rodzaj leków przeciwbólowych (AS, ang. analgesic score)] oraz odpowiedź bólowa (definiowana jako zmniejszenie nasilenia w porównaniu do wartości wyjściowych o ponad 2 punkty według 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 leczniczy JEV TANA 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 opornym na kastrację 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 leczniczy JEV TANA 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 JEV TANA i 4 w grupie mitoksantronu. Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie w ramach badania (10 cykli) wynosił odpowiednio 29,4% i 13,5%.

Całkowite przeżycie było znamienne dłuższe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy JEV TANA 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).

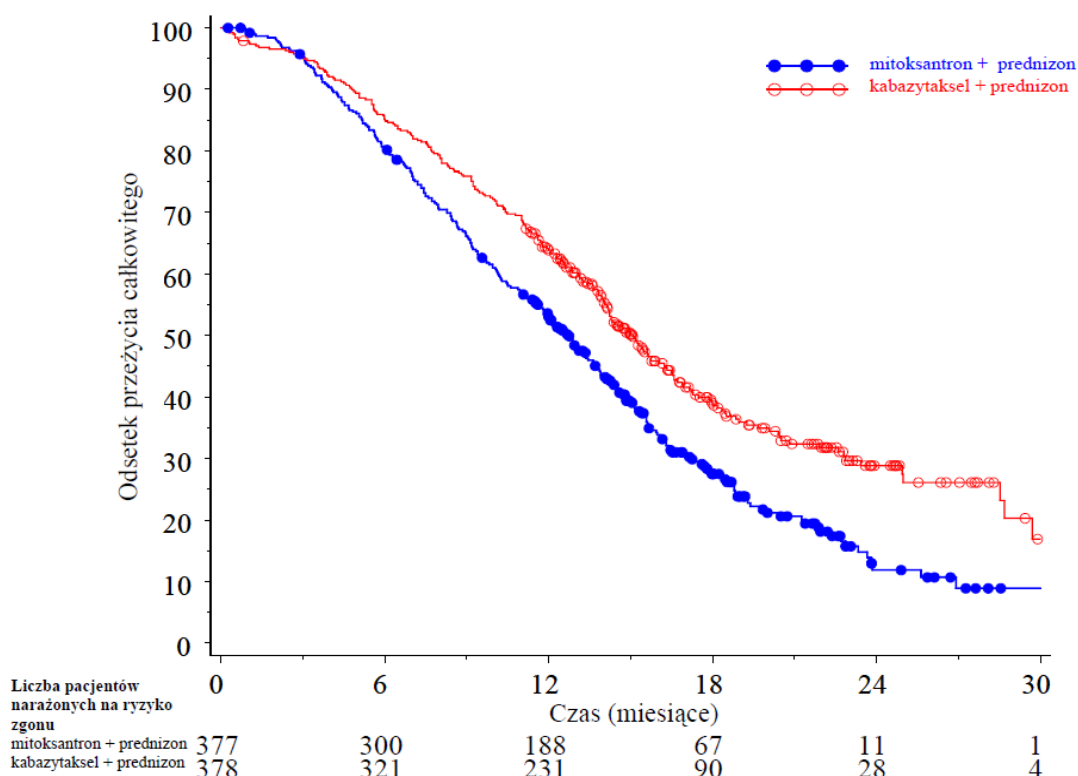
Podgrupa 59 pacjentów otrzymywała wcześniej skumulowaną dawkę docetakselu <225 mg/m² pc. (29 pacjentów w grupie JEV TANA, 30 pacjentów w grupie mitoksantronu). Nie odnotowano znamiennej różnicy w całkowitym przeżyciu [HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)].

Tabela 3: Skuteczność produktu leczniczego JEV TANA w badaniu EFC6193, w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami

	JEV TANA + 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 (HR, ang. <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 leczniczego JEV TANA

Rycina 1: Krzywe przeżycia całkowitego wg Kaplana i Meiera (EFC6193)



W grupie otrzymującej produkt leczniczy 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 leczniczy 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 leczniczy JEVTANA. Mediana czasu progresji wg PSA wynosiła 6,4 miesiąca (95% CI: 5,1-7,3) u pacjentów w grupie produktu leczniczego JEVTANA w porównaniu do 3,1 miesiąca (95% CI: 2,2-4,4) w grupie mitoksantronu, HR 0,75 (95% CI: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Odpowiedź według 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.

W międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu III fazy (EFC11785) typu non-inferiority (badanie typu badana interwencja nie jest gorsza), prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, 1200 pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem leczenia zawierającym docetaksel, przydzielono losowo do dwóch grup otrzymujących albo dawkę 25 mg/m² pc. (n=602) kabazytakselu lub dawkę 20 mg/m² pc. (n=598). Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było całkowite przeżycie (ang. OS). Badanie osiągnęło podstawowy cel wskazujący, że dawka 20 mg/m² pc. kabazytakselu nie jest gorsza w porównaniu do dawki 25 mg/m² pc. (patrz tabela 4). Statystycznie istotny, większy procent ($p < 0,001$) pacjentów wykazał odpowiedź PSA na leczenie w grupie otrzymującej dawkę 25 mg/m² pc. (42,9%) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 20 mg/m² pc. (29,5%). Zaobserwowano statystycznie istotne, większe ryzyko progresji wg PSA u pacjentów otrzymujących

dawkę 20 mg/m² pc. w porównaniu do dawki 25 mg/m² pc. (HR 1,195; 95% CI: 1,025 do 1,393). Nie stwierdzono znamienych statystycznych różnic w odniesieniu do innych drugorzędowych punktów końcowych (PFS, odpowiedzi guza i bólowej, progresji guza i bólu oraz czterech podkategorii FACT-P [ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate]).

Tabela 4: Całkowite przeżycie w badaniu EFC11785 w grupie otrzymującej kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. vs grupa otrzymująca kabazytaksel w dawce 20 mg/m² pc. (analiza Intent-to-treat) – Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Całkowite przeżycie		
Liczba zgonów, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediana przeżycia (95% CI) (miesiące)	13,4 (12,19 do 14,88)	14,5 (13,47 do 15,28)
Współczynnik ryzyka ^a		
vs CBZ25+PRED	1,024	-
1-stronny 98,89% UCI	1,184	-
1-stronny 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Kabazytaksel 20 mg/m² pc., CBZ25=Kabazytaksel 25 mg/m² pc.,

PRED=Prednizon/Prednizolon

CI=przedział ufności, LCI=dolna granica przedziału ufności, UCI=górna granica przedziału ufności

^a Współczynnik ryzyka oszacowany przy użyciu modelu Regresji Proporcjonalnego Ryzyka Coxa.

Współczynnik ryzyka < 1 wskazuje na niższe ryzyko kabazytakselu 20 mg/m² pc. w odniesieniu do 25 mg/m² pc.

Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu EFC11785 dla kabazytakselu 25 mg/m² pc. był jakościowo i ilościowo podobny do zaobserwowanego w badaniu EFC6193. Badanie EFC11785 wykazało lepszy profil bezpieczeństwa kabazytakselu w dawce 20 mg/m² pc.

Tabela 5: Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w badaniu EFC11785 w grupie otrzymującej kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. vs grupa otrzymująca kabazytaksel w dawce 20 mg/m² pc.

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Średnia liczba cykli/ średnia długość leczenia	6/ 18 tygodni	7/ 21 tygodni
Liczba pacjentów z redukcją dawki n (%)	z 20 do 15 mg/m ² pc.: 58 (10,0%) z 15 do 2 mg/m ² pc.: 9 (1,6%)	z 25 do 20 mg/m ² pc.: 128 (21,5%) z 20 do 15 mg/m ² pc.: 19 (3,2%) z 15 do 12 mg/m ² pc.: 1 (0,2%)
Działania niepożądane wszystkich stopni^a (%)		
Biegunka	30,7	39,8
Nudności	24,5	32,1
Zmęczenie	24,7	27,1
Krwiomocz	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Zmniejszony apetyt	13,1	18,5
Wymioty	14,5	18,2
Zaparcia	17,6	18,0
Ból pleców	11,0	13,9
Kliniczna neutropenia	3,1	10,9
Zakażenia układu moczowego	6,9	10,8
Obwodowa neuropatia czuciowa	6,6	10,6
Zaburzenia smaku	7,1	10,6
Działania niepożądane stopnia $\geq 3^b$ (%)		
Kliniczna neutropenia	2,4	9,6
Gorączka neutropeniczna	2,1	9,2
Nieprawidłowości hematologiczne^c (%)		
Neutropenia stopnia ≥ 3	41,8	73,3
Niedokrwistość stopnia ≥ 3	9,9	13,7
Małopłytkowość stopnia ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20=Kabazytaksel 20 mg/m² pc., CBZ25=Kabazytaksel 25 mg/m² pc.,
PRED=Prednizon/Prednizolon

a. Działania niepożądane wszystkich stopni występujące z częstością większą niż 10%

b. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 występujące z częstością większą niż 5%

c. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych

W prospektywnym, międzynarodowym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym i prowadzonym metodą otwartej próby badaniu IV fazy (badanie LPS14201/CARD) 255 pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer), wcześniej leczonych w dowolnej kolejności schematem leczenia zawierającym docetaksel i lekiem działającym na receptory androgenowe (AR, ang. androgen receptor) (abirateron lub enzalutamid, z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia), przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt leczniczy JEVTANA w dawce 25 mg/m² pc. dożylnie co 3 tygodnie i prednizon/prednizolon w dawce 10 mg na dobę (n=129) lub lek działający na AR (1000 mg abirateronu raz na dobę i prednizon/prednizolon w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub 160 mg enzalutamidu raz na dobę) (n=126). Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (rPFS ang. radiographic progression free survival) zdefiniowane przez grupę roboczą ds. badań klinicznych raka prostaty (PCWG2, ang. Prostate Cancer Working Group-2) było pierwszorzędnym punktem końcowym. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowite przeżycie, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź PSA oraz odpowiedź ze strony guza.

Cechy demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obydwu grupach. Przed rozpoczęciem leczenia ogólna mediana wieku wynosiła 70 lat, 95% pacjentów miało stan sprawności wg punktacji skali ECOG wynoszący 0 lub 1 i średnią punktację w skali Gleasona wynoszącą 8. Sześćdziesiąt jeden procent (61%) pacjentów było wcześniej leczonych lekiem działającym na AR, po wcześniejszym leczeniu docetaksem.

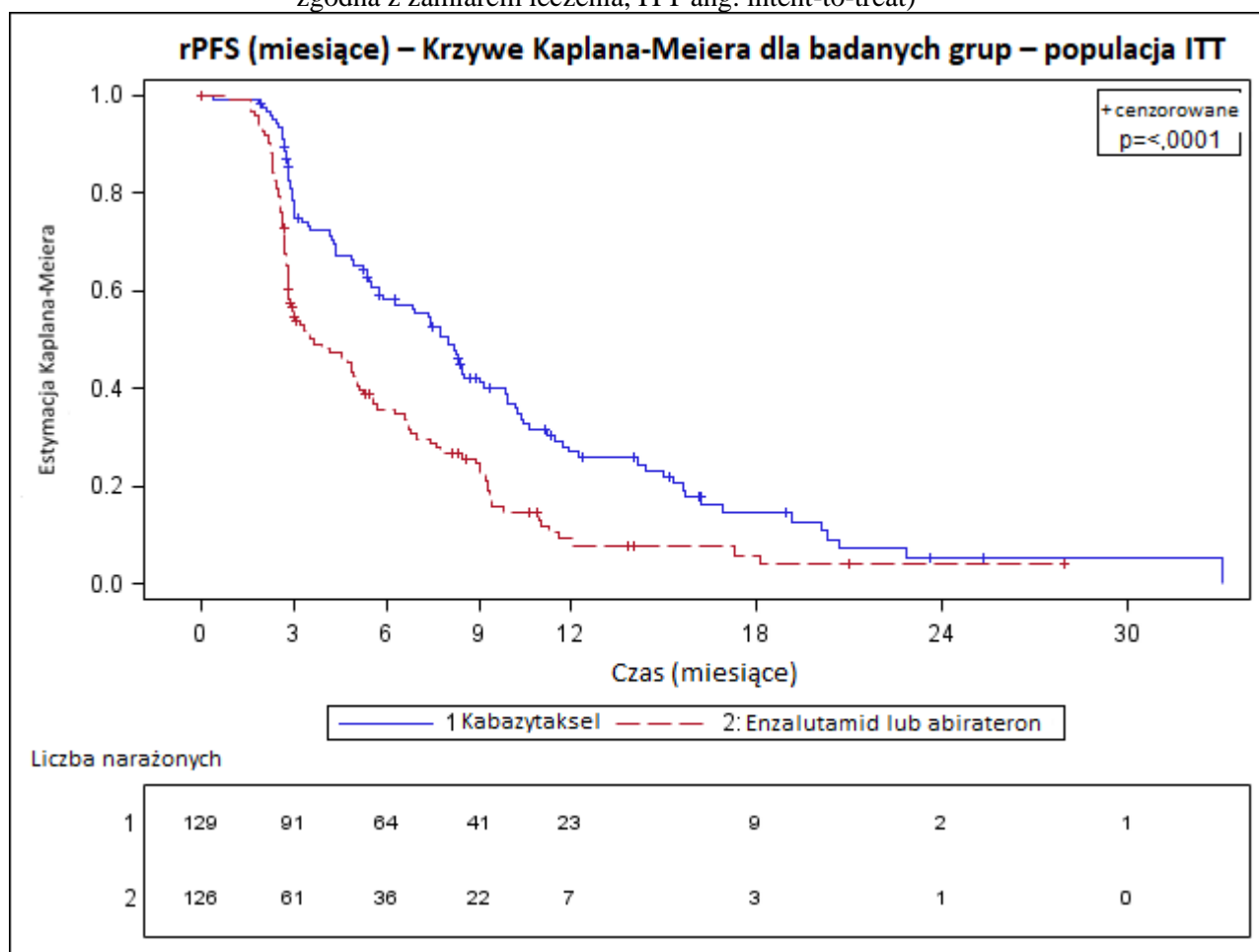
W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy: rPFS było znamienne dłuższe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu do leków działających na AR (odpowiednio 8,0 miesiące vs 3,7 miesiąca), z 46% zmniejszonym ryzykiem progresji choroby potwierdzonej radiologicznie w porównaniu do tego obserwowanego u pacjentów otrzymujących lek działający na AR (patrz Tabela 6 i Rycina 2).

Tabela 6: Skuteczność produktu leczniczego JEVTANA w badaniu CARD, w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia, ang. Intent-to-treat analysis) - Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (rPFS)

	JEVTANA + prednizon/prednizolon + G-CSF n=129	Lek działający na AR: abirateron + prednizon/prednizolon lub enzalutamid n=126
Liczba zdarzeń w dniu granicznym (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Mediana rPFS (miesiące) (95% CI)	8,0 (5,7 do 9,2)	3,7 (2,8 do 5,1)
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)		0,54 (0,40 do 0,73)
p-wartość ¹		<0,0001

¹stratyfikowany test log-rank, próg istotności=0,05

Rycina 2 – Pierwszorzędowy punkt końcowy: Wykres potwierdzonego radiologicznie PFS (populacja zgodna z zamiarem leczenia, ITT ang. intent-to-treat)



Znaczniiki oznaczają ocenzone dane.

Planowane analizy podgrup dla rPFS oparte na czynnikach stratyfikacyjnych podczas randomizacji dały współczynnik ryzyka wynoszący 0,61 (95% CI: 0,39 do 0,96) u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej lek działający na AR przed podaniem docetakselu i współczynnik ryzyka wynoszący 0,48 (95% CI: 0,32 do 0,70) u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali lek działający na AR po podaniu docetakselu.

Produkt leczniczy JEVTANA wykazał statystycznie istotną wyższość nad lekiem porównawczym działającym na AR pod względem każdego z alfa-kontrolowanych, kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, w tym całkowitego przeżycia (13,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu do 11,0 miesiący u pacjentów otrzymujących lek działający na AR, HR 0,64, 95% CI: 0,46 do 0,89; p=0,008), przeżycia bez progresji choroby (4,4 miesiąca u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu do 2,7 miesiący u pacjentów otrzymujących lek działający na AR, HR 0,52, 95% CI: 0,40 do 0,68), potwierdzonej odpowiedzi PSA (36,3% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu z 14,3% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR, p=0,0003) i lepszej odpowiedzi ze strony guza (36,5% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu z 11,5% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR, p=0,004).

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego JEV TANA w dawce 25 mg/m² pc. zaobserwowany w badaniu CARD był zgodny z zaobserwowanym w badaniach TROPIC i PROSELICA (patrz punkt 4.8). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥ 3 wynosiła 53,2% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEV TANA w porównaniu z 46,0% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych stopnia ≥ 3 wynosiła 31,7% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEV TANA w porównaniu z 37,1% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR. Częstość odnotowanych trwałych rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, wynosiła 19,8% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEV TANA w porównaniu z 8,1% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR. Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu pacjenta wynosiła 5,6% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEV TANA w porównaniu z 10,5% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego JEV TANA we wszystkich populacjach dzieci i młodzieży we wskazaniu rak gruczołu krokowego (patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

Produkt leczniczy JEV TANA oceniano w otwartym, wielośrodowym badaniu fazy 1/2 przeprowadzonym na grupie 39 pacjentów pediatrycznych (w wieku pomiędzy 4 do 18 lat w fazie 1. części badania oraz pomiędzy 3 do 16 lat w fazie 2. części badania). W fazie 2. nie wykazano skuteczności kabazytakselu w monoterapii u dzieci i młodzieży leczonych dawką 30 mg/m² pc. w nawracającym lub opornym na leczenie rozlanym glejaku pnia mózgu (DIPG, ang. diffuse intrinsic pontine glioma) oraz glejaku o wysokim stopniu złośliwości (HGG, ang. high grade glioma).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Analizę farmakokinetyki populacji 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 mg/m² pc. do 30 mg/m² pc. co tydzień lub co 3 tygodnie.

Wchłanianie

Po 1-godzinnej infuzji dożylniej 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-godzinnej infuzji (t_{max}). Średnia wartość AUC wynosiła 991 ng·h/ml (CV: 34%).

Nie obserwowano większych odchyłeń 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 CYP3A (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. Jednakże badanie kliniczne wykazało, że kabazytaksel (w dawce 25 mg/m² pc. podawany w pojedynczej infuzji trwającej 1 godzinę) nie zmieniał w osoczu stężenia midazolamu, który jest substratem wzorcowym dla CYP3A. Dlatego też u pacjentów otrzymujących w dawkach terapeutycznych jednocześnie substraty CYP3A razem z kabazytaksalem nie jest spodziewany żaden wpływ kliniczny.

Nie istnieje potencjalne ryzyko zahamowania przemian metabolicznych produktów leczniczych 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*. W badaniach *in vitro* kabazytaksel nie hamował białek oporności wielolekowej (ang. MRP, Multidrug-Resistant Proteins): MRP1 i MRP2 lub organicznych transporterów kationów (OCT1). Kabazytaksel hamował transport za pośrednictwem P-glikoproteiny (P-gp) (digoksyna, winblastyna), białek oporności raka piersi (ang. BCRP, Breast-Cancer-Resistant-Proteins) (metotreksat) i polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B3 (CCK8) w stężeniach przynajmniej 15-krotnie większych od obserwowanych w warunkach klinicznych, podczas gdy transport OATP1B1 (estradiolu-17β-glukuronid) hamował w stężeniu tylko 5-krotnie wyższym od obserwowanych w warunkach klinicznych. Z tego względu ryzyko interakcji z substratami MRP, OCT1, Pgp, BCRP oraz OATP1B3 w warunkach *in vivo* po podaniu dawki 25 mg/m² pc jest mało prawdopodobne. Ryzyko interakcji z transporterami OATP1B1 jest możliwe, zwłaszcza w czasie trwania infuzji (1 godzina) i aż do 20 minut po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Po 1-godzinnej infuzji dożylniej [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 niezmienionego 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.

Szczególne 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 leczniczego JEVTANA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Kabazytaksel jest wydalany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 43 pacjentów chorych na raka z łagodnymi (stężenie bilirubiny całkowitej od > 1 do ≤ 1,5 GGN lub AspAT >1,5 x GGN) lub umiarkowanymi (stężenie

bilirubiny całkowitej od $>1,5$ do ≤ 3 x GGN) zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano, aby wywierały one wpływ na farmakokinetykę kabazytakselu. Maksymalna tolerowana dawka kabazytakselu to odpowiednio 20 mg/m² pc. i 15 mg/m² pc.

U 3 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 x GGN), zaobserwowano zmniejszenie klirensu o 39% w porównaniu do pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, co wskazuje na pewien wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę kabazytakselu. Nie ustalono wielkości maksymalnej tolerowanej dawki dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Bazując na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz tolerancji kabazytakselu, jego dawka powinna zostać zmniejszona u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produkt leczniczy JEVTANA jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki (2,3% dawki). Analiza farmakokinetyki populacyjnej 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. Zostało to potwierdzone w dedykowanych, porównawczych badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem narządów miękkich, z prawidłową czynnością nerek (8 pacjentów), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (8 pacjentów) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (9 pacjentów), którzy otrzymali kilka cykli leczenia kabazytaksel w pojedynczych infuzjach, w dawce do 25 mg/m².

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 leczniczy JEVTANA nie będzie powodował znaczącego ryzyka dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6 dotyczący usuwania niezużytego produktu leczniczego).

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 lub poliuretanowych zestawów do infuzji.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 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 infuzji wynoszący 1 godzinę) oraz przez 48 godzin w warunkach chłodniczych (włączając czas infuzji wynoszący 1 godzinę).

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 temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i 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. Każda fiołka zawiera 60 mg kabazytakselu w 1,5 ml objętości nominalnej (objętość napełnienia: 73,2 mg kabazytakselu/1,83 ml). Objętość napełnienia została ustalona w trakcie rozwoju produktu leczniczego JEVTANA w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego. Nadmiar ten gwarantuje, że po rozcieńczeniu **całą** zawartością rozpuszczalnika towarzyszącego produktowi leczniczemu JEVTANA w fiolce znajduje się minimalna ekstrahowalna objętość 6 ml roztworu wstępnego, zawierająca 10 mg/ml produktu leczniczego JEVTANA, co odpowiada oznakowanej ilości 60 mg na fiolkę.
- 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. Każda fiołka zawiera 4,5 ml objętości nominalnej (objętość napełnienia: 5,67 ml). Objętość napełnienia została ustalona w trakcie rozwoju, a nadmiar zapewnia, że po dodaniu **całej** zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki produktu leczniczego JEVTANA, 60 mg koncentrat, stężenie roztworu wstępnego produktu leczniczego JEVTANA wynosi 10 mg/ml.

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

Produkt leczniczy 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 leczniczym. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem leczniczym 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 leczniczego 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 przy pomocy **całego** załączonego rozpuszczalnika przed dodaniem do roztworu do infuzji.

Przed mieszaniem i rozcieńczeniem należy uważnie przeczytać **CAŁY** punkt. Przygotowanie produktu leczniczego JEVTANA przed podaniem wymaga **DWÓCH** etapów rozcieńczenia. Należy postępować zgodnie z zamieszczoną poniżej instrukcją.

Uwaga: zarówno fiołka z koncentratem produktu leczniczego JEVTANA 60 mg/1,5 ml (objętość napełnienia: 73,2 mg kabazytakselu/1,83 ml) oraz fiołka z rozpuszczalnikiem (objętość napełnienia:

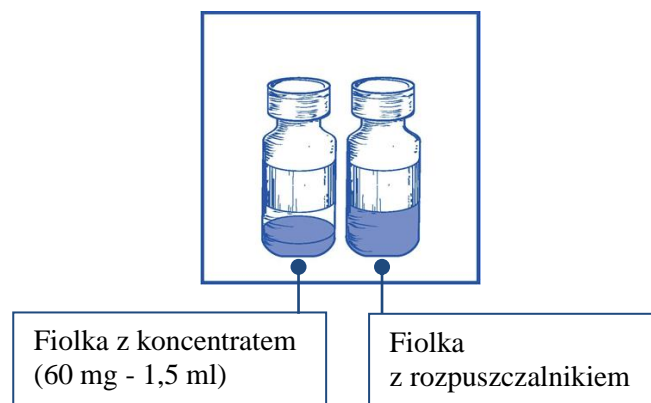
5,67 ml) zawierają nadmiar płynu w celu wyrównania jego strat podczas przygotowania. Nadmiar ten zapewnia, że po rozcieńczeniu **CAŁĄ** zawartością dołączonego rozpuszczalnika, otrzymany roztwór zawiera 10 mg/ml kabazytakselu.

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.

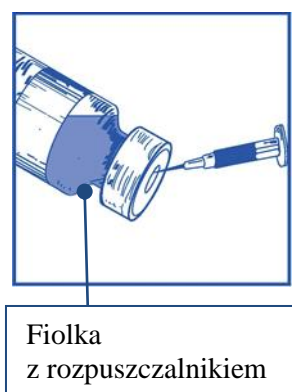
Etap 1.1

Należy uważnie obejrzeć fiolkę z koncentratem oraz fiolkę z dołączonym rozpuszczalnikiem. Roztwór koncentratu i rozpuszczalnik powinny być przejrzyste.



Etap 1.2

Używając strzykawki z przymocowaną igłą, z zachowaniem jałowości należy pobrać **całą** zawartość dołączonego rozpuszczalnika, obracając częściowo fiolkę.

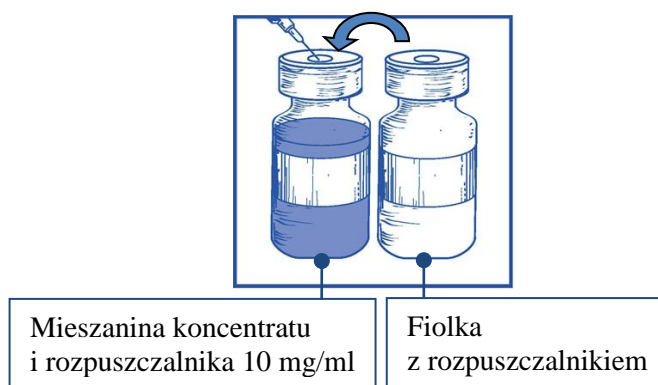


Etap 1.3

Wstrzyknąć **całą** zawartość do odpowiedniej fiołki z koncentratem.

Aby podczas wstrzykiwania rozpuszczalnika w jak największym stopniu ograniczyć powstawanie piany, należy skierować igłę na wewnętrzną ścianę fiołki z roztworem koncentratu i wstrzykiwać powoli.

Po pierwszym rozcieńczeniu, otrzymany roztwór zawiera 10 mg/ml kabazytakselu.



Etap 1.4

Usunąć strzykawkę i igłę oraz wymieszać delikatnie ręcznie poprzez wielokrotne odwracanie do momentu otrzymania przejrzystego i jednorodnego roztworu. Może to trwać około 45 sekund.



Mieszanina koncentratu i rozpuszczalnika 10 mg/ml

Etap 1.5

Zostawić roztwór na około 5 minut i następnie sprawdzić, czy roztwór jest jednorodny i przejrzysty.

Utrzymywanie się piany po tym czasie jest zjawiskiem normalnym.



Mieszanina koncentratu i rozpuszczalnika 10 mg/ml

Otrzymana mieszanina koncentratu i rozpuszczalnika zawiera 10 mg/ml kabazytakselu (co najmniej 6 ml objętości do podania). Drugie rozcieńczenie należy wykonać natychmiast (w ciągu 1 godziny) zgodnie z opisem w punkcie Etap 2.

Do podania przepisanej dawki może być potrzebna więcej niż jedna fiolka mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika.

Etap 2: Drugie (ostatnie) rozcieńczenie roztworu do infuzji

Etap 2.1

Przenieść z zachowaniem jałowości wymaganą objętość mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika (10 mg/ml kabazytakselu) używając strzykawki z podziałką i przymocowaną igłą. Na przykład, dawka 45 mg produktu leczniczego JEVTANA będzie wymagać podania 4,5 ml mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika przygotowanej zgodnie z opisem w punkcie Etap 1.

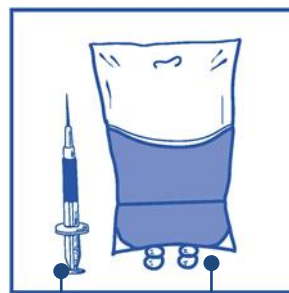
Podczas ekstrakcji zaleca się umieścić igłę strzykawki wewnątrz, postępując zgodnie z opisem w punkcie Etap 1, ponieważ piana może utrzymywać się na ściankach fiolki z roztworem.



Mieszanina koncentratu i rozpuszczalnika 10 mg/ml

Etap 2.2

Wstrzyknąć do jałowego worka innego niż wykonanego z PVC zawierającego 5% roztwór glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku do infuzji. Stężenie roztworu do infuzji powinno wynosić od 0,10 mg/ml do 0,26 mg/ml.

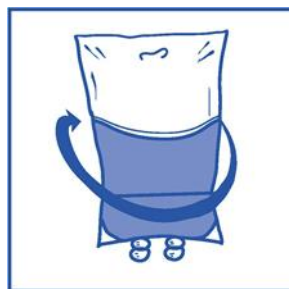


Wymagana ilość mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika

5% roztwór glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu sodu chlorku do infuzji

Etap 2.3

Usunąć strzykawkę i wymieszać ręcznie zawartość worka lub butelki do infuzji, wykonując ruch kołysania.



Etap 2.4

Tak jak w przypadku każdego produktu leczniczego do podawania pozajelitowego, otrzymany 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.



Roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Czas przechowywania przygotowanego roztworu może być jednak dłuższy w określonych warunkach opisanych w punkcie 6.3.

Podczas podawania produktu leczniczego zaleca się stosować filtr o nominalnej wielkości porów 0,22 mikrona (określany także jako 0,2 mikrona), założony na zestawie do infuzji.

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

Produktu leczniczego JEVTANA nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi niż wymieniono.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/676/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 Marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>