

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

JEVTANA® 60mg πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 40mg καμπαζιταξέλης. Κάθε φιαλίδιο με 1,5ml (ονομαστικός όγκος) πυκνού διαλύματος περιέχει 60 mg καμπαζιταξέλης. Μετά την αρχική αραίωση με ολόκληρη την ποσότητα του διαλύτη, κάθε ml του διαλύματος περιέχει 10mg καμπαζιταξέλης. Σημείωση: Τόσο το φιαλίδιο του πυκνού διαλύματος JEVΤANA 60 mg/1,5 ml (όγκος πλήρωσης: 73,2 mg καμπαζιταξέλης/1,83 ml) όσο και το φιαλίδιο του διαλύτη (όγκος πλήρωσης: 5,67 ml) περιέχουν όγκο υπερπλήρωσης που αντισταθμίζει την απώλεια υγρών κατά τη διάρκεια της παρασκευής. Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει ότι μετά την αραίωση με **ΟΛΟΚΛΗΡΟ** το περιεχόμενο του συνοδευτικού διαλύτη, προκύπτει διάλυμα που περιέχει 10 mg/ml καμπαζιταξέλης.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 573,3mg αιθανόλης 96%.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές κίτρινο προς καφεκίτρινο ελαιώδες διάλυμα. Ο διαλύτης είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το JEVΤANA σε συνδυασμό με προδινζόνη ή προδινζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ένα θεραπευτικό σχήμα που περιείχε ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση του JEVΤANA θα πρέπει να γίνεται μόνο σε μονάδες που εξειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός για την αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως η υπόταση και ο βρογχόσπασμος (βλ. παράγραφο 4.4).

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Το συνιστώμενο σχήμα προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από κάθε χορήγηση του JEVΤANA με το ακόλουθο ενδοφλεβίως χορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης και της σοβαρότητας της υπερευαισθησίας:

- αντιισταμινικό (δεξτροχλωροφαιναμίνη 5mg ή διφαινυδραμίνη 25mg ή ισοδύναμο),
- κορτικοστεροειδές (δεξαμεθαζόνη 8mg ή ισοδύναμο) και
- ανταγωνιστή H₂ (ρανιτιδίνη ή ισοδύναμο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής αντιεμετικής αγωγής, η οποία μπορεί να γίνει από του στόματος ή ενδοφλεβίως, ως απαιτείται.

Σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς, προκειμένου να προλαμβάνονται επιπλοκές όπως η νεφρική ανεπάρκεια.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του JEVΤANA είναι 25mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες, σε συνδυασμό με από του στόματος προδινζόνη ή προδινζολόνη 10mg, χορηγούμενη ημερησίως καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Δοσολογικές ρυθμίσεις

Τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να γίνονται εάν οι ασθενείς εμφανίσουν τις ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (οι Βαθμοί αναφέρονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE 4.0):

Πίνακας 1 – Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητη αντίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Τροποποίηση της δόσης
Παρατεταμένη ουδετεροπενία βαθμού ≥ 3 (για περισσότερο από 1 εβδομάδα) παρά τη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου G-CSF	Καθυστέρηση της θεραπείας έως ότου ο αριθμός ουδετεροφίλων είναι > 1.500 κύτταρα/mm ³ και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25mg/m ² σε 20mg/m ² .
Εμπύρετη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης ή την υποχώρηση και έως ότου ο αριθμός ουδετεροφίλων είναι > 1.500 κύτταρα/mm ³ , και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25mg/m ² σε 20mg/m ² .
Διάρροια βαθμού ≥ 3 ή εμμένουσα διάρροια παρά την κατάλληλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αναπλήρωσης υγρών και ηλεκτρολυτών	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης ή την υποχώρηση και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25 mg/m ² σε 20 mg/m ² .
Περιφερική νευροπάθεια βαθμού ≥ 2	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25 mg/m ² σε 20 mg/m ² .

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν ένας ασθενής συνεχίζει να εμφανίζει οποιαδήποτε από αυτές τις αντιδράσεις στη δόση των 20mg/m².

Ειδικόι πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η καμπαζιταξέλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ως μέτρο προφύλαξης, η καμπαζιταξέλη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ≥ 1 φορά το Ανώτατο Όριο του Φυσιολογικού Εύρους (ULN), ή AST ή/και ALT $\geq 1,5 \times$ ULN) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω των νεφρών. Δεν απαιτείται οποιαδήποτε ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρος κρεατινίνης (CL_{CR}): 50 έως 80ml/min). Τα δεδομένα είναι περιορισμένα για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{CR}: 30 έως 50ml/min) και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{CR} < 30ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Συνεπώς, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται ειδική δοσολογική ρύθμιση για τη χρήση καμπαζιταξέλης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. επίσης παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Χρήση συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί επαγωγείς ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγονται. Ωστόσο, εάν απαιτείται στους ασθενείς η συγχρήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης κατά 25% (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του JEVΤANA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και τη χορήγηση του προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκκοι έγχυσης από PVC και σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη. Το JEVΤANA δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με κενά άλλο φαρμακευτικό προϊόν εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην καμπαζιταξέλη, σε άλλες ταξάνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα του σκευάσματος, συμπεριλαμβανομένου του πολυσορβικού 80.
- Αριθμός ουδετεροφίλων κάτω από 1.500/mm³.
- Ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $\geq 1 \times$ ULN, ή AST ή/και ALT $\geq 1,5 \times$ ULN).
- Συγχρηγούμενος εμβολιασμός με εμβόλιο κατά του κίτρινου πυρετού (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από την έναρξη της έγχυσης της καμπαζιταξέλης (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να τίθενται υπό στενή παρακολούθηση για την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν εντός λίγων λεπτών μετά την έναρξη της έγχυσης της καμπαζιταξέλης, οπότε θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός για την αντιμετώπιση της υπότασης και του βρογχόσπασμου. Μπορεί να παρατηρηθούν σοβαρές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, υπόταση και βρογχόσπασμο. Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας απαιτούν άμεση διακοπή της έγχυσης της καμπαζιταξέλης και κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς που παρουσίασαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να σταματήσουν την θεραπεία με JEVΤANA (βλ. παράγραφο 4.3).

Κίνδυνος ουδετεροπενίας

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη μπορεί να λάβουν G-CSF προφυλακτικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) ή/και τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές του νοσοκομείου, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ή την αντιμετώπιση των επιπλοκών της ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF σε ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (ηλικία >65 ετών, κακή κατάσταση υγείας, προηγούμενα επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας, σε ευρύ πεδίο προηγούμενη ακτινοβολία, κακή διατροφική κατάσταση ή άλλες σοβαρές συννοσηρότητες) που τους προδιαθέτουν για αυξημένες επιπλοκές λόγω παρατεταμένης ουδετεροπενίας. Η χρήση G-CSF έχει καταδειχθεί ότι περιορίζει την επίπτωση και τη σοβαρότητα της ουδετεροπενίας.

Η ουδετεροπενία είναι η πλέον συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση της καμπαζιταξέλης (βλ. παράγραφο 4.8). Η παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος είναι απαραίτητη σε εβδομαδιαία βάση κατά τη διάρκεια του κύκλου 1 και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας στη συνέχεια, προκειμένου να μπορεί να πραγματοποιηθεί ρύθμιση της δόσης, εάν απαιτείται.

Θα πρέπει να μειώνεται η δόση σε περίπτωση εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ή παρατεταμένης ουδετεροπενίας παρά τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μόνο όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε επίπεδα $\geq 1.500/mm^3$ (βλ. παράγραφο 4.3).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, εμμένονσα δυσκοιλιότητα, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία, μπορεί να αποτελούν πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας και θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα. Μπορεί να είναι απαραίτητη η διακοπή ή καθυστέρηση της αγωγής με καμπαζιταξέλη.

Κίνδυνος ναυτίας, έμετου, διάρροιας και αφυδάτωσης

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν διάρροια μετά τη χορήγηση της καμπαζιταξέλης, μπορεί να αντιμετωπιστούν με τα συνηθώς χορηγούμενα αντιδιάρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την επανενυδάτωση των ασθενών. Διάρροια μπορεί να εμφανιστεί πιο συχνά σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα ή την πύελο. Η αφυδάτωση είναι πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την επανενυδάτωση των ασθενών και για την παρακολούθηση και διόρθωση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στον ορό, ιδιαίτερα του καλίου. Μπορεί να είναι απαραίτητη η καθυστέρηση της θεραπείας ή η μείωση της δόσης σε περίπτωση εμφάνισης διάρροιας βαθμού ≥ 3 (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ναυτία ή έμετο, μπορεί να αντιμετωπιστούν με τα συνήθως χορηγούμενα αντιεμετικά.

Κίνδυνος σοβαρών γαστρεντερικών αντιδράσεων

Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και διάρρηξη, ειδικές, κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου έκβασης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν καμπαζιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία των ασθενών που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρεντερικών επιπλοκών: άτομα με ουδετεροπενία, οι ηλικιωμένοι, η ταυτόχρονη χρήση με ΜΣΑΦ, αντικατοπιταλικά φάρμακα ή αντιπηκτικά και ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ακτινοθεραπείας της πύελου ή γαστρεντερικής νόσου, όπως το έλκος και η αιμορραγία του γαστρεντερικού.

Περιφερική νευροπάθεια

Περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας, περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας (π.χ. παραισθήσιες, δυσαισθησίες) και περιφερική κινητική νευροπάθεια έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν καμπαζιταξέλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να καθοδηγούνται να ενημερώνουν τον γιατρό τους πριν συνεχίσουν τη θεραπεία εάν αναπτύξουν συμπτώματα νευροπάθειας όπως ο πόνος, το αίσθημα καύσου, η μυρμηκίαση, η αιμωδία ή η αδυναμία. Οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς για την παρουσία ή την επιδείνωση της νευροπάθειας πριν από κάθε θεραπεία. Η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερεί έως τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Η δόση της καμπαζιταξέλης θα πρέπει να μειώνεται από $25mg/m^2$ σε $20mg/m^2$ σε περίπτωση εμφάνισης εμμένουσας περιφερικής νευροπάθειας βαθμού ≥ 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναμία

Αναμία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν καμπαζιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.8). Η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης πρέπει να ελέγχονται πριν από τη θεραπεία με καμπαζιταξέλη και αν οι ασθενείς εμφανίζουν σημεία ή συμπτώματα αναμίας ή απώλειας αίματος. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης $<10 g/dl$ και θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα, όπως ενδεκνυται κλινικώς.

Κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας

Νεφρικές διαταραχές έχουν αναφερθεί σε σχέση με σπιασμία, σοβαρή αφυδάτωση οφειλόμενη σε διάρροια, έμετο και αποφρακτική ουροπάθεια. Έχει παρατηρηθεί νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση. Σε περίπτωση εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για την αναγνώριση της αιτίας και την εντατική θεραπεία των ασθενών.

Επαρκής ενυδάτωση θα πρέπει να διασφαλίζεται σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας με καμπαζιταξέλη. Ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να αναφέρει αμέσως οποιαδήποτε σημαντική μεταβολή στον καθημερινό όγκο των παραγόμενων ούρων. Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού θα πρέπει να μετρούνται κατά την έναρξη της θεραπείας, με κάθε αιματολογική εξέταση, καθώς και κάθε φορά που ο ασθενής θα αναφέρει μία μεταβολή στον όγκο των παραγόμενων ούρων. Η θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας βαθμού ≥ 3 σύμφωνα με τα CTCAE 4.0.

Κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών

Καρδιακές αρρυθμίες έχουν αναφερθεί, με συχνότερες την ταχυκαρδία και την κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένα άτομα

Οι ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών) μπορεί να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με το JEVΤANA αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Αλληλεπιδράσεις

Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Εάν η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, η συχνή παρακολούθηση για τοξικότητα και η μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης θα πρέπει να εξεταστούν (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να ελαττωθούν οι συγκεντρώσεις της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Έκδοχα

Ο διαλύτης περιέχει 573,3mg αιθανόλης 96% (15% v/v), η οποία ισοδυναμεί με 14ml μπύρας ή 6ml κρασιού.

Είναι επιβλαβές για όσους πάσχουν από αλκοολισμό.

Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν για ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η καμπαζιταξέλη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω του CYP3A (80% έως 90%) (βλ. παράγραφο 5.2).

Αναστολείς του CYP3A

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση κετοконаζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, οδήγησε σε μείωση κατά 20% της κάθαρσης της καμπαζιταξέλης που αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 25% της AUC. Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. κετοконаζόλη, τρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νεφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουναβίρη, τελιθορομυκίνη, βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μία αύξηση των συγκεντρώσεων της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιαστεί. (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συγχορήγηση απρεπιράντης, ενός μέτρου αναστολέα του CYP3A, δεν είχε καμία επίδραση στην κάθαρση της καμπαζιταξέλης.

Επαγωγείς του CYP3A

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση ριφαμίνης (600 mg μία φορά ημερησίως), ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, οδήγησε σε αύξηση κατά 21% της κάθαρσης της καμπαζιταξέλης που αντιστοιχεί σε μείωση κατά 17% της AUC. Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγών του CYP3A (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μία μείωση των συγκεντρώσεων της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιαστεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Επιπροσθέτως, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν επίσης να λαμβάνουν το βότανο St. John's Wort.

OATP1B1

In vitro, η καμπαζιταξέλη έχει δείξει ότι αναστέλλει τις πρωτεΐνες μεταφορείς των Πολυεπετιδίων Μεταφοράς Οργανικών Ανιόντων (Organic Anion Transport Polypeptides) OATP1B1. Ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης με υποστρώματα OATP1B1 (π.χ. στατίνες, βαλαπραντίνη, ρεπαγλιβίδιο) είναι πιθανός, κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης (1 ώρα) και μέχρι 20 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Συνήγεται ένα χρονικό διάστημα 12 ωρών πριν την έγχυση και τουλάχιστον 3 ωρών μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης πριν τη χορήγηση των υποστρωμάτων OATP1B1.

Εμβολιασμοί

Χορήγηση εμβολίων ζώντων ή ζώντων εξασθενημένων ιών σε ασθενείς που είναι ήδη ανοσοκατεσταλμένοι από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Εμβολιασμός με εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν καμπαζιταξέλη. Εμβόλια μη ζώντων ή απενεργοποιημένων ιών μπορούν να χορηγηθούν, ωστόσο η απόκριση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της καμπαζιταξέλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3), καθώς και ότι η καμπαζιταξέλη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα (βλ. παράγραφο 5.3). Όπως ισχύει με όλα τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η καμπαζιταξέλη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη σε έγκυες γυναίκες που εκτίθενται σε αυτό. Η καμπαζιταξέλη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της καμπαζιταξέλης και των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη κινδύνου για το παιδί που θηλάζει. Η καμπαζιταξέλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η καμπαζιταξέλη επηρέασε το αναπαραγωγικό σύστημα σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους χωρίς οποιαδήποτε λειτουργική

επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη φαρμακολογική δράση των ταξανών, το γονοτοξικό τους δυναμικό και την επίδραση διάφορων ουσιών αυτής της κατηγορίας στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην ανδρική γονιμότητα στον άνθρωπο.

Λόγω των δυνητικών επιδράσεων στους αρσενικούς γαμέτες και της δυνητικής έκθεσης μέσω του σπερματικού υγρού, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και συνιστάται να τη συνεχίζουν για έως και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της καμπαζιταξέλης. Λόγω της δυνητικής έκθεσης μέσω του σπερματικού υγρού, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να προλαμβάνουν την επαφή κάποιου άλλου ατόμου με τα υγρά της εκσπερμάτισής τους σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας. Στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη συνιστάται να ζητήσουν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση το προφίλ ασφαλείας, η καμπαζιταξέλη μπορεί να επηρεάσει σε μέτριο βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, καθώς μπορεί να προκαλέσει κόπωση και ζάλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του JEVΤΑΝΑ σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αξιολογήθηκε σε 371 ασθενείς με μεταστατικό ορμονοαπόδοχο καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία με 25mg/m² καμπαζιταξέλη μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες σε μία τυχαίοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III. Οι ασθενείς έλαβαν έναν διάμεσο αριθμό 6 κύκλων του JEVΤΑΝΑ.

Οι πιο συχνά εμφανισθείσες (≥10%) ανεπιθύμητες αντιδράσεις όλων των βαθμών ήταν αναμία (97,3%), λευκοπενία (95,6%), ουδετεροπενία (93,5%), θρομβοπενία (47,4%) και διάρροια (46,6%).

Οι πιο συχνά εμφανισθείσες (≥5%) ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού ≥ 3 στην ομάδα του JEVΤΑΝΑ ήταν η ουδετεροπενία (81,7%), λευκοπενία (68,2%), αναμία (10,5%), εμπύρετη ουδετεροπενία (7,5%), διάρροια (6,2%).

Διακοπή της θεραπείας λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων συνέβη σε 68 ασθενείς (18,3%) που λάμβαναν το JEVΤΑΝΑ. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που οδήγησε σε διακοπή της χορήγησης του JEVΤΑΝΑ ήταν η ουδετεροπενία.

Περίληψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται στον πίνακα 2 σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και τη συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Η ένταση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμολογείται σύμφωνα με τα CTCAE 4.0 (βαθμού ≥3 = B≥3). Οι συχνότερες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και αιματολογικές ανωμαλίες με το JEVΤΑΝΑ σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη στη μελέτη TROPIC (n=371)

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού ≥3 n (%)
		Πολύ συχνές	Συχνές	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σηπτική καταπληξία		4 (1,1)	4 (1,1)
	Σηψαιμία		4 (1,1)	4 (1,1)
	Κυτταρίτιδα		6 (1,6)	2 (0,5)
	Ουρολοίμωξη		27 (7,3)	4 (1,1)
	Γρίπη		11 (3)	0
	Κυστίτιδα		10 (2,7)	1 (0,3)
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		10 (2,7)	0
	Έρπης ζωστήρας		5 (1,3)	0
	Καντιντίαση		4 (1,1)	0

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού ≥3 n (%)
		Πολύ συχνές	Συχνές	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^a	347 (93,5)		303 (81,7)
	Αναμία ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Λευκοπενία ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Θρομβοπενία ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Εμπύρετη ουδετεροπενία		28 (7,5)	28 (7,5)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία		5 (1,3)	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	59 (15,9)		3 (0,8)
	Αφυδάτωση		18 (4,9)	8 (2,2)
	Υπεργλυκαιμία		4 (1,1)	3 (0,8)
	Υποκαλιαιμία		4 (1,1)	2 (0,5)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος		11 (3)	0
	Συγχυτική κατάσταση		5 (1,3)	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία	41 (11,1)		0
	Περιφερική νευροπάθεια		30 (8,1)	2 (0,5)
	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια		20 (5,4)	1 (0,3)
	Ζάλη		30 (8,1)	0
	Κεφαλαλγία		28 (7,5)	0
	Παραίσθησία		17 (4,6)	0
	Λήθαργος		5 (1,3)	1 (0,3)
	Υπαισθησία		5 (1,3)	0
	Ισχιαλγία		4 (1,1)	1 (0,3)
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα		5 (1,3)	0
	Αυξημένη δακρύρροια		5 (1,3)	0
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές		5 (1,3)	0
	Ίλιγγος		5 (1,3)	0
Καρδιακές διαταραχές*	Κολπική Μαρμαρυγή		4 (1,1)	2 (0,5)
	Ταχυκαρδία		6 (1,6)	0

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού ≥3 n (%)	
		Πολύ συχνές	Συχνές		
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση		20 (5,4)	2 (0,5)	
	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση		8 (2,2)	7 (1,9)	
	Υπέρταση		6 (1,6)	1 (0,3)	
	Ορθοστατική υπόταση		5 (1,3)	1 (0,3)	
	Εξάψεις		5 (1,3)	0	
	Ερυθρότητα		4 (1,1)	0	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	44 (11,9)		5 (1,3)	
	Βήχας	40 (10,8)		0	
	Στοματο-φαρυγγικός πόνος		13 (3,5)	0	
	Πνευμονία		9 (2,4)	6 (1,6)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	173 (46,6)		23 (6,2)	
	Ναυτία	127 (34,2)		7 (1,9)	
	Έμετος	84 (22,6)		7 (1,9)	
	Δυσκοιλιότητα	76 (20,5)		4 (1,1)	
	Κοιλιακό άλγος	43 (11,6)		7 (1,9)	
	Δυσπεψία		25 (6,7)	0	
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας		20 (5,4)	0	
	Αιμορροΐδες		14 (3,8)	0	
	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση		12 (3,2)	0	
	Αιμορραγία από το ορθό		8 (2,2)	2 (0,5)	
	Ξηροστομία		8 (2,2)	1 (0,3)	
	Διάταση της κοιλίας		5 (1,3)	1 (0,3)	
	Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	37 (10)		0
		Ξηροδερμία		9 (2,4)	0
Ερύθημα			5 (1,3)	0	

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού ≥3 n (%)
		Πολύ συχνές	Συχνές	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	60 (16,2)		14 (3,8)
	Αρθραλγία	39 (10,5)		4 (1,1)
	Πόνος στα άκρα		30 (8,1)	6 (1,6)
	Μυϊκοί σπασμοί		27 (7,3)	0
	Μυαλγία		14 (3,8)	1 (0,3)
	Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα		11 (3)	1 (0,3)
	Πόνος στις πλευρές		7 (1,9)	3 (0,8)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		8 (2,2)	6 (1,6)
	Νεφρική ανεπάρκεια		7 (1,9)	6 (1,6)
	Δυσουρία		25 (6,7)	0
	Κωλικός νεφρού		5 (1,3)	1 (0,3)
	Αιματουρία	62 (16,7)		7 (1,9)
	Πολλακιουρία		13 (3,5)	1 (0,3)
	Υδρονέφρωση		9 (2,4)	3 (0,8)
	Κατακράτηση ούρων		9 (2,4)	3 (0,8)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ακράτεια ούρων		9 (2,4)	0
	Απόφραξη ουρητήρα		7 (1,9)	5 (1,3)
	Άλγος πυέλου		7 (1,9)	1 (0,3)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	136 (36,7)		18 (4,9)
	Εξασθένιση	76 (20,5)		17 (4,6)
	Πυρεξία	45 (12,1)		4 (1,1)
	Περιφερικό οίδημα		34 (9,2)	2 (0,5)
	Φλεγμονή βλεννογόνου		22 (5,9)	1 (0,3)
	Πόνος		20 (5,4)	4 (1,1)
	Θωρακικό άλγος		9 (2,4)	2 (0,5)
	Οίδημα		7 (1,9)	1 (0,3)
	Ρίγη		6 (1,6)	0
	Αίσθημα κακουχίας		5 (1,3)	0

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμοί ≥3 n (%)
		Πολύ συχνές	Συχνές	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο σωματικό βάρος		32 (8,6)	0
	Αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση		4 (1,1)	0
	Αυξημένες τρανσαμινάσες		4 (1,1)	0

^a με βάση τις εργαστηριακές τιμές
* βλ. αναλυτική παράγραφο πιο κάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ουδετεροπενία και σχετιζόμενα κλινικά συμβλήματα

Η επίπτωση της ουδετεροπενίας βαθμού ≥ 3 με βάση τα εργαστηριακά δεδομένα ήταν 81,7%. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων της κλινικής ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού ≥ 3 ήταν 21,3% και 7,5%, αντίστοιχα. Η ουδετεροπενία ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που οδήγησε σε διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος (2,4%). Οι ουδετεροπενικές επιπλοκές περιλάμβαναν τις ουδετεροπενικές λοιμώξεις (0,5%), την ουδετεροπενική σηψαιμία (0,8%) και τη σηπτική καταπληξία (1,1%), οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησαν σε θανατηφόρο έκβαση. Η χρήση G-CSF έχει καταδειχθεί ότι περιορίζει την επίπτωση και τη σοβαρότητα της ουδετεροπενίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Καρδιακές διαταραχές και αρρυθμίες

Τα συμβλήματα κάθε βαθμού που συγκαταλέγονταν στις καρδιακές διαταραχές ήταν πιο συχνά με την καμπαζιταξέλη, με την οποία έξι ασθενείς (1,6%) είχαν καρδιακές αρρυθμίες βαθμού ≥ 3 . Η επίπτωση της ταχυκαρδίας με την καμπαζιταξέλη ήταν 1,6%. Κανένα από τα περιστατικά δεν ήταν Βαθμού ≥ 3 . Η επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής ήταν 1,1% στην ομάδα της καμπαζιταξέλης. Τα συμβλήματα καρδιακής ανεπάρκειας ήταν πιο συχνά με την καμπαζιταξέλη, με αναφορά αυτού του συμβλήματος σε 2 ασθενείς (0,5%). Ένας ασθενής στην ομάδα της καμπαζιταξέλης πέθανε από καρδιακή ανεπάρκεια. Θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή αναφέρθηκε σε 1 ασθενή (0,3%) και καρδιακή ανακοπή αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς (0,5%). Κανένα από αυτά τα συμβλήματα δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενο με την καμπαζιταξέλη από τον ερευνητή.

Άλλες εργαστηριακές παθολογικές τιμές

Η επίπτωση αναμίας βαθμού ≥ 3 , αυξημένων AST, ALT και χολερυθρίνης με βάση παθολογικές εργαστηριακές τιμές ήταν 10,6%, 0,7%, 0,9% και 0,6%, αντίστοιχα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Έχουν παρατηρηθεί κοιλίτιδα, εντεροκολίτιδα, γαστρίτιδα, ουδετεροπενική εντεροκολίτιδα. Έχουν επίσης αναφερθεί αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και διάρρηξη, ειλεός και εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.4)

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2)

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Μεταξύ των 371 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με JEV-TANA στη μελέτη του καρκίνου του προστάτη, 240 ασθενείς ήταν 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 70 ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστά κατά $\geq 5\%$ υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς: κόπωση (40,4% έναντι 29,8%), κλινική ουδετεροπενία (24,2% έναντι 17,6%), εξασθένιση (23,8% έναντι 14,5%), πυρεξία (14,6% έναντι 7,6%), ζάλη (10,0% έναντι 4,6%), ουρολοίμωξη (9,6% έναντι 3,1%) και αφυδάτωση (6,7% έναντι 1,5%), αντίστοιχα. Η επίπτωση των ακόλουθων ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμού ≥ 3 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς: ουδετεροπενία με βάση εργαστηριακά παθολογικά αποτελέσματα (86,3% έναντι 73,3%), κλινική ουδετεροπενία (23,8% έναντι 16,8%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (8,3% έναντι 6,1%) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο στο JEV-TANA. Οι αναμενόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας θα είχαν να κάνουν με επιδείνωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η καταστολή του μυελού των οστών και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε μία εξειδικευμένη μονάδα και να παρακολουθείται στενά. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με G-CSF το συντομότερο δυνατόν μετά τη διαπίστωση της υπερδοσολογίας. Θα πρέπει να λαμβάνονται και άλλα κατάλληλα συμπτωματικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD04

Μηχανισμός δράσης

Η καμπαζιταξέλη είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα παρεμβαίνοντας στο δίκτυο των μικροσωληνίσκων στα κύτταρα. Η καμπαζιταξέλη δεσμεύεται στην τουμπουλίνη και προάγει τη σύνθεση της τουμπουλίνης σε μικροσωληνίσκους, ενώ παράλληλα αναστέλλει την αποικοδόμησή τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων, η οποία προκαλεί την αναστολή των κυτταρικών λειτουργιών της μίτωσης και της μεσόφασης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η καμπαζιταξέλη επέδειξε ένα ευρύ φάσμα αντικαρκινικής δραστηριότητας έναντι προχωρημένων ανθρώπινων καρκίνων που είχαν μεταμοσχευθεί σε ποντίκια. Η καμπαζιταξέλη είναι δραστική σε όγκους ευαίσθητους στην ντοσεταξέλη. Επιπροσθέτως, η καμπαζιταξέλη επέδειξε δραστηριότητα σε μοντέλα όγκων χωρίς ευαισθησία στη χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ντοσεταξέλης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του JEV-TANA σε συνδυασμό με προεδινζόνη ή προεδινζολόνη αξιολογήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη, ανοικτή, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με ένα σχήμα που περιείχε ντοσεταξέλη.

Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης. Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλαμβάνονταν η Επιβίωση Ελεύθερη Εξέλιξης της Νύσσης [PFS (ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαίοποίηση έως την εξέλιξη του όγκου, την αύξηση των επιπέδων του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA), την εξέλιξη του πόνου ή τον θάνατο κάθε αιτιολογίας, όποιο συνέβη πρώτο), το Ποσοστό Ανταπόκρισης του Όγκου με βάση τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συνταγών Όγκων (RECIST), η Αύξηση των Επιπέδων του PSA (ορίζεται ως αύξηση κατά $\geq 25\%$ ή $>50\%$ σε μη ανταποκριθέντες ή ανταποκριθέντες ως προς το PSA, αντίστοιχα), η ανταπόκριση ως προς το PSA (μειώσεις στα επίπεδα PSA ορού κατά τουλάχιστον 50%), η εξέλιξη του πόνου [αξιολογούμενη με τη χρήση της κλίμακας Παρούσας Έντασης Άλγους (PPI) από το ερωτηματολόγιο των McGill-Melzack και μίας Βαθμολογίας Χρήσης Αναλγητικών (AS)] ή η ανταπόκριση του πόνου (ορίζεται ως μείωση μεγαλύτερη των 2 βαθμών από τη διάμεση PPI αναφοράς χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της AS ή μείωση κατά $\geq 50\%$ στη χρήση αναλγητικών από τη μέση AS αναφοράς χωρίς ταυτόχρονη αύξηση του πόνου).

Συνολικά 755 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν είτε JEV-TANA 25mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για ένα μέγιστο διάστημα 10 κύκλων με προεδινζόνη ή προεδινζολόνη 10mg ημερησίως από του στόματος (n=378) είτε μιτοξαντρόνη 12mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για ένα μέγιστο διάστημα 10 κύκλων με προεδινζόνη ή προεδινζολόνη 10mg ημερησίως από του στόματος (n=377).

Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη είτε μετρήσιμο μέσω των κριτηρίων RECIST είτε μη μετρήσιμο με αυξανόμενα επίπεδα PSA ή εμφάνιση νέων βλαβών, και με λειτουργική ικανότητα 0 έως 2 με βάση τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών (ECOG) των ΗΠΑ. Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν επίπεδα ουδετεροφίλων $> 1.500/mm^3$, αιμοπεταλίων $> 100.000/mm^3$, αιμοσφαιρίνης $> 10g/dl$, κρεατινίνης $< 1,5$ x ULN, ολικής χολερυθρίνης < 1 x ULN, AST και ALT $< 1,5$ x ULN. Ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 6 μηνών ή ασθενείς με μη ελεγχόμενη καρδιακή αρρυθμία, στηθάγχη ή/και υπέρταση δεν εντάχθηκαν στη μελέτη.

Τα δημογραφικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της φυλής και της λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG (0 έως 2), ήταν ισορροπημένα μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Στην ομάδα του JEV-TANA, η μέση ηλικία ήταν τα 68 έτη (εύρος 46 - 92) και η φυλετική κατανομή ήταν 83,9% Καυκάσιοι, 6,9% Ασιάτες/Ανατολίτες, 5,3% Μαύροι και 4% Άλλες φυλές. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων ήταν 6 στην ομάδα του JEV-TANA και 4 στην ομάδα της μιτοξαντρόνης. Ο αριθμός των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία της μελέτης (10 κύκλοι) ήταν αντίστοιχα 29,4% και 13,5% στην ομάδα του JEV-TANA και στην ομάδα του συγκριτικού παράγοντα. Η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το JEV-TANA σε σύγκριση με τη μιτοξαντρόνη (15,1 μήνες έναντι 12,7 μηνών, αντίστοιχα), με μία μείωση κατά 30% ως προς τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη μιτοξαντρόνη (βλ. πίνακα 3 και εικόνα 1).

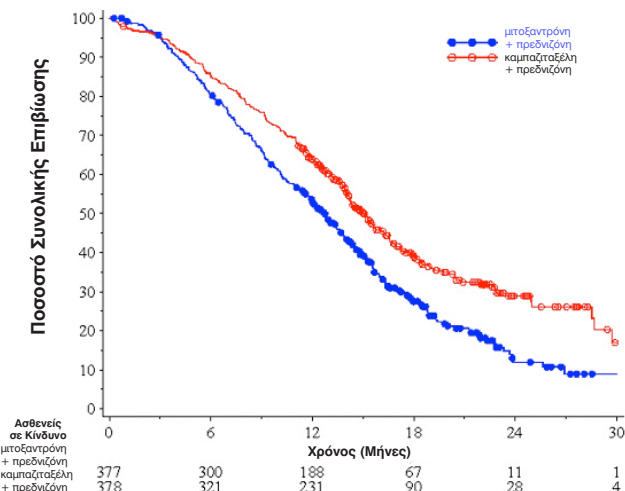
Μία υποκατηγορία 59 ασθενών έλαβαν προηγουμένως αθροιστική δόση ντοσεταξέλης $< 225mg/m^2$ (29 ασθενείς στο σκέλος του JEV-TANA, 30 ασθενείς στο σκέλος της μιτοξαντρόνης). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση σε αυτή την ομάδα ασθενών (HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Πίνακας 3 – Αποτελεσματικότητα του JEV-TANA στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη.

	JEV-TANA + προεδινζόνη n=378	μιτοξαντρόνη + προεδινζόνη n=377
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός ασθενών που κατέληξαν (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Αναλογία Κινδύνου (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59-0,83)	
τιμή p (p-value)	<0,0001	

¹ Εκτίμηση του HR με τη χρήση του μοντέλου Cox, αναλογία κινδύνου κάτω του 1 εννοεί το JEV-TANA

Εικόνα 1: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan Meier



Υπήρξε μία βελτίωση στην PFS στο σκέλος του JEVΤΑΝΑ σε σύγκριση με το σκέλος της μιτοξαντρόνης, 2,8 (2,4-3,0) μήνες έναντι 1,4 (1,4-1,7) μηνών, αντίστοιχα, HR (95% CI): 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου 14,4% (95% CI: 9,6-19,3) στους ασθενείς στο σκέλος του JEVΤΑΝΑ σε σύγκριση με 4,4% (95% CI: 1,6-7,2) για τους ασθενείς στο σκέλος της μιτοξαντρόνης, $p = 0,0005$.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία σε σχέση με το PSA ήταν θετικά στο σκέλος του JEVΤΑΝΑ. Υπήρξε μία διάμεση αύξηση του PSA 6,4 μηνών (95% CI: 5,1-7,3) για τους ασθενείς στο σκέλος του JEVΤΑΝΑ σε σύγκριση με 3,1 μήνες (95% CI: 2,2-4,4) στο σκέλος της μιτοξαντρόνης, HR 0,75 μήνες (95% CI 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Η ανταπόκριση του PSA ήταν 39,2% στους ασθενείς στο σκέλος του JEVΤΑΝΑ (95% CI: 33,9-44,5) έναντι 17,8% των ασθενών που λάμβαναν μιτοξαντρόνη (95% CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Δεν υπήρξε οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών ως προς την εξέλιξη του πόνου και την ανταπόκριση του πόνου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το JEVΤΑΝΑ σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ένδειξη του καρκίνου του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.2)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού διεξήχθη σε 170 ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους ($n=69$), μεταστατικό καρκίνο του μαστού ($n=34$) και μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ($n=67$). Αυτοί οι ασθενείς λάμβαναν καμπαζιταξέλη σε δόσεις από 10 έως 30mg/m² κάθε εβδομάδα ή κάθε 3 εβδομάδες.

Απορρόφηση

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση καμπαζιταξέλης, διάρκειας 1 ώρας, σε δόση 25mg/m² σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ($n=67$), η C_{max} ήταν 226ng/ml (Συντελεστής Διακύμανσης (CV): 107%) και επιτεύχθηκε κατά την ολοκλήρωση της 1 ώρας της έγχυσης (T_{max}). Η μέση AUC ήταν 991ng.h/ml (CV: 34%). Δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε μείωση ανάλυσης ως προς την αναλογικότητα της δόσης από τα 10 έως τα 30mg/m² σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους ($n=126$).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής (V_{ss}) ήταν 4870 l (2640l/m²) για έναν ασθενή με διάμεση BSA 1,84m²) σε σταθερή κατάσταση.

In vitro, η σύνδεση της καμπαζιταξέλης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού ήταν 89% - 92% και δεν παρουσίασε κορεσμό έως και τα 50.000ng/ml, που καλύπτει τη μέγιστη συγκέντρωση που έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Η καμπαζιταξέλη συνδέεται κατά κύριο λόγο με τη λευκωματίνη του ανθρώπινου ορού (82,0%) και τις λιποπρωτεΐνες (87,9% για την HDL, 69,8% για την LDL και 55,8% για τη VLDL). Οι *in vitro* αναλογίες συγκέντρωσης αίματος προς πλάσμα στο ανθρώπινο αίμα κυμαίνονταν από 0,90 έως 0,99, υποδεικνύοντας ότι η καμπαζιταξέλη ήταν ισοκαταμεμένη μεταξύ του αίματος και του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η καμπαζιταξέλη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ (>95%), κατά κύριο λόγο από το ισονιζύμο CYP3A (80% έως 90%). Η καμπαζιταξέλη είναι το κύριο κυκλοφορούν σύμπλοκο στο ανθρώπινο πλάσμα. Επτά μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα (συμπεριλαμβανομένων 3 δραστηνών μεταβολιτών που προέρχονται από Ο-απομεθυλίσεις), με τον κύριο μεταβολίτη να αναλογεί στο 5% της έκθεσης της καμπαζιταξέλης. Περίπου 20 μεταβολίτες της καμπαζιταξέλης απεκκρίνονται στα ανθρώπινα ούρα και τα κόπρανα.

Με βάση μελέτες *in vitro*, υπάρχει πιθανός κίνδυνος αναστολής από την καμπαζιταξέλη σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις έναντι φαρμακευτικών προϊόντων που αποπελούν κυρίως υποστρώματα του CYP3A. Ωστόσο, μία κλινική μελέτη έδειξε ότι η καμπαζιταξέλη (25 mg/m² χορηγούμενη ως εφάπαξ έγχυση μίας ώρας) δεν τροποποίησε τα επίπεδα μιδαζολάμης στο πλάσμα, ενός επισημασμένου

υποστρώματος του CYP3A. Επομένως, σε θεραπευτικές δόσεις, η συγχορήγηση των υποστρωμάτων CYP3A με καμπαζιταξέλη σε ασθενείς δεν αναμένεται να έχει οποιαδήποτε κλινική επίπτωση. Δεν υπάρχει δυνητικός κίνδυνος αναστολής των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα άλλων ενζύμων CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 και 2D6) ούτε δυνητικός κίνδυνος επαγωγής από την καμπαζιταξέλη φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP1A, του CYP2C9 και του CYP3A. Η καμπαζιταξέλη δεν προκάλεσε αναστολή *in vitro* της μείζονος οδού βιομετασχηματισμού της βαρφαρίνης σε 7-υδροξυβαρφαρίνη, η οποία μεσολαβείται από το CYP2C9. Συνεπώς, δεν αναμένεται *in vivo* καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της καμπαζιταξέλης με τη βαρφαρίνη. Η καμπαζιταξέλη *in vitro* δεν προκάλεσε αναστολή των Πρωτεϊνών Πολυφαρμακευτικής Αντοχής (MRP): MRP1 και MRP2 ή του Μεταφορέα Οργανικού Κατιόντος (Organic Cation Transporter, OCT1). Η καμπαζιταξέλη προκάλεσε αναστολή της μεταφοράς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (διγοξίνη, βινβλαστίνη), των Πρωτεϊνών Αντοχής στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP) (μεθοτρεξάτη) και του Πολυπεπτιδίου Μεταφοράς Οργανικού Ανιόντος Organic Anion Transporting Polyreptide OATP1B3 (CCK8) σε συγκεντρώσεις τουλάχιστον 15 φορές υψηλότερες εκείνων που παρατηρούνται σε κλινικό πλαίσιο ενώ ανέστειλε τη μεταφορά του OATP1B1 (estradiol-17β-glucuronide) σε συγκεντρώσεις μόνο 5 φορές υψηλότερες εκείνων που παρατηρούνται σε κλινικό πλαίσιο. Συνεπώς, ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης με τα υποστρώματα των MRP, OCT1, P-gp, BCRP και OATP1B3 δεν είναι πιθανός *in vivo* σε δόση 25mg/m². Ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης με τον μεταφορέα OATP1B1 είναι πιθανός, κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης (1 ώρα) και μέχρι 20 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Απέκκριση

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας [¹⁴C]-καμπαζιταξέλης 25mg/m² σε ασθενείς, περίπου 80% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίθηκε εντός 2 εβδομάδων. Η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο στα κόπρανα με τη μορφή πολυάριθμων μεταβολιτών (76% της δόσης), ενώ η νεφρική απέκκριση της καμπαζιταξέλης και των μεταβολιτών αναλογεί σε λιγότερο από το 4% της δόσης (2,3% ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν στα ούρα).

Η καμπαζιταξέλη έχει υψηλή καθαρότητα στο πλάσμα 48,51/h (26,41/h/m²) για έναν ασθενή με διάμεσο BSA 1,84 m²) και μεγάλο χρόνο τελικής ημίσειας ζωής 95 ωρών.

Ειδικό πληθυσμό

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 70 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (57 ασθενείς από 65 έως 75 ετών και 13 ασθενείς άνω των 75 ετών), δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της καμπαζιταξέλης.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του JEVΤΑΝΑ δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο μέσω του μεταβολισμού, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω των νεφρών (2,3% της δόσης). Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής για την καμπαζιταξέλη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού η οποία διεξήχθη σε 170 ασθενείς που συμπεριλάμβανε 14 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης στο εύρος από 30 έως 50ml/min) και 59 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης στο εύρος από 50 έως 80ml/min) κατέδειξε ότι η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε ουσιαστικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της καμπαζιταξέλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες αλλά έχουν παρατηρηθεί σε σκύλους μετά από εφάπαξ δόση, 5ήμερη και εβδομαδιαία χορήγηση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με πιθανή σχέση με την κλινική χρήση ήταν η αρτηριακή/περιαρτηριακή νέκρωση του ήπατος, η υπερπλασία του χοληφόρου πόρου ή/και η ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες αλλά έχουν παρατηρηθεί σε αρουραίους κατά τη διάρκεια μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με πιθανή σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι οφθαλμικές διαταραχές που χαρακτηρίζονταν από οίδημα/εκφύλιση των ινών του υποκαψικού μέρους του φακού. Αυτές οι επιδράσεις ήταν μερικώς αναστρέψιμες μετά από 8 εβδομάδες.

Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με την καμπαζιταξέλη.

Η καμπαζιταξέλη δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (Ames). Δεν παρουσίασε κλαστογόνο επίδραση σε μία δοκιμασία *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα (δεν προκάλεσε δομική χρωμοσωμική παρέκκλιση αλλά προκάλεσε αύξηση του αριθμού πολυπλοειδών κυττάρων) και προκάλεσε αύξηση των μικροκυρήνων στην *in vivo* δοκιμασία σε αρουραίους. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα ως προς τη γονοτοxicότητα είναι εγγενή της φαρμακολογικής δράσης του συμπλόκου (αναστολή του αποπλομερισμού της τουμπουλίνης) και έχουν παρατηρηθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που εμφανίζουν την ίδια φαρμακολογική δράση.

Η καμπαζιταξέλη δεν επηρέασε τη συμπεριφορά ζευγαρώματος ή τη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων που λάμβαναν θεραπεία. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν εκφύλιση της σπερματοδόχου κύστης και ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχων σε αρουραίους, ενώ εκφύλιση των όρχων (ελάχιστη νέκρωση επιθηλιακών μονοκυττάρων στην επιδιδυμίδα) παρατηρήθηκε σε σκύλους. Οι εκθέσεις των ζώων ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που λάμβαναν κλινικά σχετικές δόσεις της καμπαζιταξέλης.

Η καμπαζιταξέλη προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε θηλυκούς αρουραίους που λάμβαναν ενδοφλέβια θεραπεία άπαξ ημερησίως από τις ημέρες κυοφορίας 6 έως

και 17, η οποία συνδέθηκε με μητρική τοξικότητα και συνίστατο σε θανάτους εμβρύων και μειωμένο μέσο σωματικό βάρος εμβρύων που σχετίστηκε με καθυστέρηση της σκελετικής οστεοποίησης. Οι εκθέσεις των ζώων ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που λάμβαναν κλινικά σχετικές δόσεις της καμπαζιταξέλης. Η καμπαζιταξέλη διαπέρασε τον φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους. Σε αρουραίους, η καμπαζιταξέλη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε ποσότητα έως και 1,5% της χορηγηθείσας δόσης σε διάστημα 24 ωρών.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου

Τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησης του περιβαλλοντικού κινδύνου έδειξαν ότι η χρήση του JEVΤΑΝΑ δεν θα προκαλέσει σημαντικό κίνδυνο στο υδάτινο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6 για την απόρριψη του μη χρησιμοποιημένου προϊόντος).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυκνό διάλυμα
Πολυσορβικό 80
Κιτρικό οξύ

Διαλύτης

Αιθανόλη 96%
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκκοι έγχυσης από PVC ή σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη για την παρασκευή και τη χορήγηση του διαλύματος προς έγχυση.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: 3 χρόνια

Μετά το άνοιγμα:

Τα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος και του διαλύτη θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση τους αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την αρχική αραίωση του πυκνού διαλύματος με το διαλύτη:

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 1 ώρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15°C - 30°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση του αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Μετά την τελική αραίωση στον σάκο/στη φιάλη έγχυσης:

Χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας), καθώς και για 48 ώρες σε συνθήκες ψύξης (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας).

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση του αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην ψύχετε.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μία συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος και ένα φιαλίδιο διαλύτη:

- Πυκνό διάλυμα: 1,5ml πυκνού διαλύματος σε ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) 15ml που κλείνει με γκρι ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και σφραγίζεται με αλουμινένιο κάλυμμα με ανοιχτό πράσινο πλαστικό καπάκι για εύκολο άνοιγμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 60mg καμπαζιταξέλη ανά 1,5ml ονομαστικό όγκο (όγκος πλήρωσης: 73,2mg της καμπαζιταξέλης /1,83ml). Αυτός ο όγκος πλήρωσης έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του JEVΤΑΝΑ ότι αντισταθμίζει την απώλεια υγρών κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος. Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει ότι μετά την αραίωση με **ολόκληρο** το περιεχόμενο του συνοδευτικού διαλύτη του JEVΤΑΝΑ, υπάρχει ένας ελάχιστος εξαγωγίσιμος όγκος προμίγματος των 6ml που περιέχει 10mg/ml JEVΤΑΝΑ ο οποίος αντιστοιχεί στην ποσότητα της επισήμανσης των 60mg ανά φιαλίδιο.

- Διαλύτης: 4,5ml διαλύτη σε ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) 15ml που κλείνει με γκρι ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και σφραγίζεται με αλουμινένιο κάλυμμα χρυσού χρώματος με άχρωμο πλαστικό καπάκι για εύκολο άνοιγμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4,5ml ονομαστικό όγκο (όγκος πλήρωσης: 5,67ml). Αυτός ο όγκος πλήρωσης έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και η υπερπλήρωση διασφαλίζει ότι μετά την προσθήκη **ολόκληρου** του περιεχομένου του φιαλιδίου του διαλύτη στο περιεχόμενο του φιαλιδίου του πυκνού διαλύματος του JEVΤΑΝΑ 60 mg, η συγκέντρωση του διαλύματος προμίγματος θα είναι 10mg/ml JEVΤΑΝΑ.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το JEVΤΑΝΑ θα πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Προσωπικό σε κατάστημα εγκυμοσύνης δεν θα πρέπει να χειρίζεται το προϊόν. Όπως και με οποιονδήποτε άλλον αντινεοπλασματικό παράγοντα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή των διαλυμάτων του JEVΤΑΝΑ, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη χρήση συσκευών περιορισμού, εξοπλισμού προσωπικής προστασίας (π.χ. γάντια) και διαδικασιών παρασκευής. Εάν το JEVΤΑΝΑ, σε οποιοδήποτε βήμα του χειρισμού του, έλθει σε επαφή με το δέρμα, θα πρέπει να πλύνετε αμέσως και επιμελώς την περιοχή επαφής με σαπούνι και νερό. Εάν έλθει σε επαφή με βλεννογόνο, θα πρέπει να

πλύνετε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Αραιώστε πάντοτε το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με **ολόκληρη** την ποσότητα του παρεχόμενου διαλύτη πριν το προσθέσετε στο διάλυμα προς έγχυση.

Διαβάστε προσεκτικά **ΟΛΟΚΛΗΡΗ** την παράγραφο αυτή πριν προβείτε σε ανάμιξη και αραίωση. Πριν τη χορήγηση, απαιτούνται **ΔΥΟ** αραίώσεις του JEVΤΑΝΑ. Ακολουθήστε τις οδηγίες παρασκευής που παρέχονται παρακάτω.

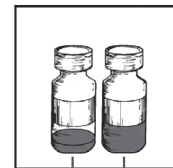
Σημείωση: Τόσο το φιαλίδιο του πυκνού διαλύματος JEVΤΑΝΑ 60 mg/1,5 ml (όγκος πλήρωσης: 73,2 mg καμπαζιταξέλης/1,83 ml) όσο και το φιαλίδιο του διαλύτη (όγκος πλήρωσης: 5,67 ml) περιέχουν όγκο υπερπλήρωσης που αντισταθμίζει την απώλεια υγρών κατά τη διάρκεια της παρασκευής. Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει ότι μετά την αραίωση με **ΟΛΟΚΛΗΡΟ** το περιεχόμενο του συνοδευτικού διαλύτη, προκύπτει διάλυμα που περιέχει 10 mg/ml καμπαζιταξέλης.

Η ακόλουθη διαδικασία αραίωσης δύο βημάτων θα πρέπει να διεξάγεται σε άσηπτες συνθήκες για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση.

Βήμα 1: Αρχική αραίωση του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με τον παρεχόμενο διαλύτη

Βήμα 1.1

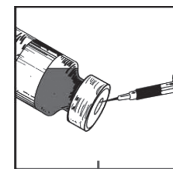
Επιθεωρήστε το φιαλίδιο πυκνού διαλύματος και τον παρεχόμενο διαλύτη. Το πυκνό διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές.



Φιαλίδιο πυκνού διαλύματος (60 mg-1,5 ml) Φιαλίδιο διαλύτη

Βήμα 1.2

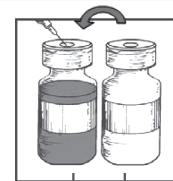
Χρησιμοποιώντας σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, αναρροφήστε σε άσηπτες συνθήκες **ολόκληρο** το περιεχόμενο του παρεχόμενου διαλύτη αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.



Φιαλίδιο διαλύτη

Βήμα 1.3

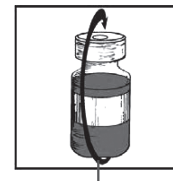
Εισάγετε **ολόκληρο** το περιεχόμενο στο αντίστοιχο φιαλίδιο πυκνού διαλύματος. Για να περιορίσετε κατά το δυνατόν τη δημιουργία αφρού κατά την εισαγωγή του διαλύτη, κατευθύνετε τη βελόνα στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου που περιέχει το πυκνό διάλυμα και εγχύστε με αργό ρυθμό. Αφού ανασταθεί, το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 10 mg/ml καμπαζιταξέλης.



Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml Φιαλίδιο διαλύτη

Βήμα 1.4

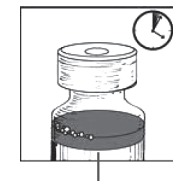
Απομακρύνετε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε κουνώντας το φιαλίδιο απαλά με το χέρι σας, αναποδογυρίζοντάς το επανειλημμένα έως την επίτευξη ενός διαυγούς και ομοιογενούς διαλύματος. Αυτό θα μπορούσε να διαρκέσει περίπου 45 δευτερόλεπτα.



Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml

Βήμα 1.5

Αφήστε αυτό το διάλυμα να ηρεμήσει για περίπου 5 λεπτά και στη συνέχεια ελέγξτε ότι το διάλυμα είναι ομοιογενές και διαυγές. Είναι φυσιολογικό να έχει παραμείνει αφρός μετά από αυτή τη χρονική περίοδο.



Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml

Το μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη που έχει προκύψει περιέχει 10 mg/ml καμπαζιταξέλης (εγχύσιμος όγκος τουλάχιστον 6 ml). Η δεύτερη αραίωση πρέπει να ακολουθήσει αμέσως (εντός 1 ώρας) όπως περιγράφεται αναλυτικά στο Βήμα 2.

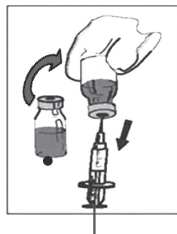
Για τη χορήγηση της συνταγογραφημένης δόσης ενδέχεται να απαιτούνται περισσότερα από ένα φιαλίδια με το μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη

Βήμα 2: Δεύτερη (τελική) αραιώση για έγχυση

Βήμα 2.1

Αναρροφήστε υπο άσηπτες συνθήκες την απαιτούμενη ποσότητα μίγματος πυκνού διαλύματος και διαλύτη (10 mg/ml καμπαζίταξέλης) με μια βαθμονομημένη σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα. Για παράδειγμα, μία δόση JEVΤΑΝΑ 45 mg θα απαιτούσε 4,5 ml του μίγματος πυκνού διαλύματος και διαλύτη που παρασκευάστηκε σύμφωνα με το Βήμα 1.

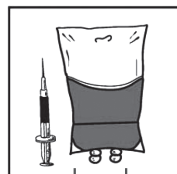
Καθώς μπορεί να παραμένει αφρός στο τοίχωμα του φιαλιδίου αυτού του διαλύματος, μετά την παρασκευή του που περιγράφεται στο Βήμα 1, είναι προτιμότερο η βελόνα της σύριγγας να τοποθετείται στο μέσο κατά την εξαγωγή του υγρού.



Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml

Βήμα 2.2

Εγχύστε σε στείρο σάκο χωρίς PVC που να περιέχει είτε διάλυμα γλυκόζης 5% είτε διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,10 mg/ml και 0,26 mg/ml.

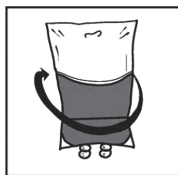


Απαιτούμενη ποσότητα μίγματος πυκνού διαλύματος και διαλύτη

Διάλυμα γλυκόζης 5% ή διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Βήμα 2.3

Απομακρύνετε τη σύριγγα και αναμίξτε το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης, ανακινώντας απαλά με το χέρι σας με μια παλινδρομική κίνηση.



Βήμα 2.4

Όπως με όλα τα παρεντερικά χορηγούμενα προϊόντα, το διάλυμα προς έγχυση που προκύπτει θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Εάν το διάλυμα περιέχει ίζημα θα πρέπει να απορρίπτεται.



Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση μπορεί να είναι μεγαλύτερος κάτω από τις συγκεκριμένες συνθήκες που αναφέρονται στην παράγραφο 6.3. Όπως με όλα τα παρεντερικά χορηγούμενα προϊόντα, το διάλυμα προς έγχυση που προκύπτει θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Επειδή το τελικό διάλυμα προς έγχυση είναι υπέρκορο, μπορεί να κρυσταλλοποιηθεί με την πάροδο του χρόνου. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται και θα πρέπει να απορρίπτεται. Συνιστάται η χρήση ενός φίλτρου φλεβικής γραμμής με ονομαστικό μέγεθος πόρων 0,22 μικρόμετρα (αναφέρεται και ως 0,2 μικρόμετρα) κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

Μη χρησιμοποιείτε περιέκτες έγχυσης από PVC ή σετ έγχυσης από πολυ-ουρεθάνη για την παρασκευή και τη χορήγηση του JEVΤΑΝΑ.

Το JEVΤΑΝΑ δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν εκτός των αναφερόμενων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/676/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Μαρτίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

18/09/2014

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Jevtana N.T.: 3.394,57€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και

Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»