

ANEXO I
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

J EVTANA 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 40 mg de cabazitaxel.

Cada vial de 1,5 ml (volumen nominal) de concentrado contiene 60 mg de cabazitaxel.

Después de la dilución inicial con todo el disolvente, cada ml de solución contiene 10 mg de cabazitaxel.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de disolvente contiene 573,3 mg de etanol 96%.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución oleosa, transparente, de color amarillo a amarillo-marronáceo.

El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

J EVTANA en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El uso de J EVTANA debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo (ver sección 4.4).

Premedicación

El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de J EVTANA, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y con
- antagonistas H2 (ranitidina o equivalente) (ver sección 4.4).

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oralmente o intravenosamente, según se necesite.

A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

Posología

La dosis recomendada de JEV TANA es 25 mg/m² administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

Ajustes de la dosis

Debe modificarse la dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los Grados se refieren al *Common Terminology Criteria of Adverse Events* (CTCAE 4.0)):

Tabla 1 – Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm ³ , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm ³ , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neuropatía periférica grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .

El tratamiento debe discontinuarse si un paciente continúa experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m².

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza en un algo grado en el hígado. No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Como medida de precaución, no debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina ≥ 1 x límite normal superior (LNS), o AST y/o ALT $\geq 1,5$ x LNS) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CL_R): 50 a 80 ml/min). Los datos en pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_R: 30 a 50 ml/min) son limitados y no hay datos disponibles para pacientes con insuficiencia renal grave (CL_R < 30 ml/min) o con enfermedad renal en estado terminal; por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años (ver también secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Uso concomitante de medicamentos

Deben evitarse los medicamentos concomitantes que son inductores potentes o inhibidores de la actividad CYP3A (ver sección 4.4 y 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JEVANA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para las instrucciones sobre la preparación y administración del producto, ver sección 6.6. No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, o a cualquiera de los excipientes de la formulación incluyendo polisorbato 80.
- Recuento de neutrófilos menor de $1.500/\text{mm}^3$.
- Insuficiencia hepática (bilirrubina $\geq 1 \times \text{LNS}$, o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times \text{LNS}$).
- Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben premedicarse antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel (ver sección 4.2).

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ocurrir unos minutos después del inicio de la perfusión de cabazitaxel, por lo que debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Pueden producirse reacciones graves, que podrían incluir erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con JEVANA (ver sección 4.3.).

Riesgo de neutropenia

Los pacientes tratados con cabazitaxel podrían recibir G-CSF en profilaxis, según las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC) y/o las directrices institucionales vigentes, para reducir el riesgo o tratar las complicaciones de la neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades graves) que los predisponen a un aumento de las complicaciones derivadas de la neutropenia prolongada, debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

La neutropenia es la reacción adversa más común de cabazitaxel (ver sección 4.8). Es esencial la monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos durante el primer ciclo y antes de cada ciclo posterior de tratamiento de forma que pueda ajustarse la dosis, si fuera necesario.

En caso de neutropenia febril, o neutropenia prolongada debe reducirse la dosis a pesar de que el tratamiento sea el apropiado (ver sección 4.2).

Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (ver sección 4.3).

Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación

Si los pacientes experimentan diarrea tras la administración de cabazitaxel, pueden ser tratados con medicamentos antidiarreicos de uso común. Deben tomarse las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes. La diarrea puede aparecer más frecuentemente en pacientes que hayan recibido radiación abdomino-pélvica previa. La deshidratación es más frecuente en pacientes de 65 años o más. Se deben tomar las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes y monitorizar y corregir los niveles séricos de electrolitos, especialmente de potasio. Podría ser necesario retrasar el tratamiento o

reducir la dosis para la diarrea grado ≥ 3 (ver sección 4.2). Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, podrían ser tratados con los antieméticos frecuentemente utilizados.

Neuropatía periférica

Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (por ej. parestesias, disestesias) y neuropatía motora periférica, en pacientes en tratamiento con cabazitaxel. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con cabazitaxel que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, falta de sensibilidad, o debilidad. Los médicos deben evaluar la presencia o empeoramiento de la neuropatía antes de cada tratamiento. El tratamiento debe retrasarse hasta la mejora de los síntomas. La dosis de cabazitaxel debe reducirse de 25 mg/m² a 20 mg/m² para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2 (ver sección 4.2).

Riesgo de insuficiencia renal

Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación grave por diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se han observado casos de insuficiencia renal incluyendo casos con desenlace fatal. Si esto ocurre deben tomarse las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar a los pacientes intensivamente.

Durante el tratamiento con cabazitaxel debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento con cabazitaxel en caso de insuficiencia renal \geq CTCAE 4.0 Grado 3.

Riesgo de arritmias cardíacas

Se han notificado arritmias cardíacas, más frecuentemente taquicardia y fibrilación auricular (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril (ver sección 4.8).

Pacientes con insuficiencia hepática

Está contraindicado el tratamiento con JEV TANA (ver secciones 4.2 y 4.3).

Pacientes con anemia

Se recomienda precaución en pacientes con hemoglobina < 10 g/dl y deben tomarse medidas adecuadas según indicación clínica.

Interacciones

Se debe evitar la coadministración con inhibidores potentes del CYP3A4, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la coadministración con inductores potentes del CYP3A4, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.5).

Excipientes

El disolvente contiene 573,3 mg de etanol 96% (15% v/v), equivalente a 14 ml de cerveza o 6 ml de vino.

Nocivo para personas alcohólicas.

A tener en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática, o epilepsia.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* han demostrado que cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%) (ver sección 5.2).

Inhibidores del CYP3A

Aunque no se han realizado ensayos específicos de interacción farmacológica para cabazitaxel, es de esperar que la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) aumente las concentraciones de cabazitaxel. Por tanto, se debe evitar la coadministración con inhibidores potentes del CYP3A. Se debe tener precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A (ver sección 5.2).

Inductores del CYP3A

Aunque no se han realizado ensayos específicos de interacción farmacológica para cabazitaxel, es de esperar que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) reduzca las concentraciones de cabazitaxel. Por tanto, debe evitarse la coadministración con inductores potentes del CYP3A (ver sección 5.2). Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

OATP1B1

In vitro, cabazitaxel también ha mostrado inhibir el transporte de proteínas de los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B1. Es posible el riesgo de interacción con los sustratos del OATP1B1 (por ej. estatinas, valsartan, repaglinida), particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la perfusión, antes de administrar sustratos del OATP1B1.

Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de cabazitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis maternotóxicas (ver sección 5.3) y cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria (ver sección 5.3). Como otros medicamentos citotóxicos, cabazitaxel puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso de cabazitaxel durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche (ver sección 5.3). No puede excluirse el riesgo para el bebé lactante. Cabazitaxel no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales demostraron que cabazitaxel afectaba al sistema reproductor en ratas y perros macho sin ningún efecto funcional sobre la fertilidad (ver sección 5.3). Sin embargo, considerando la actividad farmacológica de los taxanos, su potencial genotóxico y el efecto de muchos compuestos de esta clase sobre la fertilidad en estudios animales, no podría excluirse el efecto sobre la fertilidad de los machos en humanos.

Debido a los potenciales efectos sobre los gametos masculinos y a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres tratados con cabazitaxel deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y se recomienda continuar utilizándolos hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel. Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, durante todo el tratamiento los hombres tratados con cabazitaxel deben evitar el contacto con otra persona a través del eyaculado. A los hombres que van a ser tratados con cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en el perfil de seguridad, cabazitaxel podría tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar fatiga y mareo. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de JEVTANA en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, que fueron tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel, una vez cada tres semanas, en un ensayo clínico en fase III controlado, abierto, aleatorizado. Los pacientes recibieron una media de 6 ciclos de JEVTANA.

Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente (≥ 10) en todos los grados fue anemia (97,3%), leucopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%), y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron más frecuentemente en el grupo de JEVTANA fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%).

En 68 pacientes (18,3%) tratados con JEVTANA se interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción de JEVTANA fue neutropenia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas están descritas en la Tabla 2, según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia de MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica según el CTCAE 4.0 (grado $\geq 3 = G \geq 3$). Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con JEVTANA en combinación con prednisona o prednisolona en el ensayo clínico TROPIC (n=371)

Clases de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Shock séptico		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Celulitis		6 (1,6)	2 (0,5)
	Infección del tracto urinario		27 (7,3)	4 (1,1)
	Gripe		11(3)	0
	Cistitis		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infección de vías respiratorias altas		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidiasis		4 (1,1)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopenia ^a	355 (95,7)		253 (68,2)

Clases de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	
	Trombocitopenia ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Neutropenia febril		28 (7,5)	28 (7,5)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		5 (1,3)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Deshidratación		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiperglucemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hipopotasemia		4 (1,1)	2(0,5)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0
	Estado de confusión		5 (1,3)	0
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11,1)		0
	Neuropatía periférica		30 (8,1)	2 (0,5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5,4)	1 (0,3)
	Mareo		30 (8,1)	0
	Cefalea		28 (7,5)	0
	Parestesia		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hipoestesia		5 (1,3)	0
	Ciática		4 (1,1)	1 (0,3)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		5 (1,3)	0
	Aumento de la lacrimación		5 (1,3)	0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vértigo		5 (1,3)	0
Trastornos cardiacos *	Fibrilación auricular		4 (1,1)	2 (0,5)
	Taquicardia		6 (1,6)	0
Trastornos vasculares	Hipotensión		20 (5,4)	2 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hipertensión		6 (1,6)	1 (0,3)
	Hipotensión ortostática		5 (1,3)	1 (0,3)
	Sofoco		5 (1,3)	0
	Rubor		4 (1,1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11,9)		5 (1,3)
	Tos	40 (10,8)		0
	Dolor orofaríngeo		13 (3,5)	0
	Neumonía		9 (2,4)	6 (1,6)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	173 (46,6)		23 (6,2)
	Náuseas	127 (34,2)		7 (1,9)
	Vómitos	84 (22,6)		7 (1,9)
	Estreñimiento	76 (20,5)		4 (1,1)
	Dolor abdominal	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dispepsia		25 (6,7)	0

Clases de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	
	Dolor abdominal superior		20 (5,4)	0
	Hemorroides		14 (3,8)	0
	Reflujo gastroesofágico		12 (3,2)	0
	Hemorragia rectal		8 (2,2)	2 (0,5)
	Sequedad de boca		8 (2,2)	1 (0,3)
	Distensión abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0
	Sequedad de boca		9 (2,4)	0
	Eritema		5 (1,3)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16,2)		14 (3,8)
	Artralgia	39 (10,5)		4 (1,1)
	Dolor en extremidades		30 (8,1)	6 (1,6)
	Espasmos musculares		27 (7,3)	0
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)
	Dolor músculo esquelético de pecho		11 (3)	1 (0,3)
	Dolor en el costado		7 (1,9)	3 (0,8)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		8 (2,2)	6 (1,6)
	Insuficiencia renal		7 (1,9)	6 (1,6)
	Disuria		25 (6,7)	0
	Cólico renal		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hematuria	62 (16,7)		7 (1,9)
	Polaquiuria		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hidronefrosis		9 (2,4)	3 (0,8)
	Retención urinaria		9 (2,4)	3 (0,8)
	Incontinencia urinaria		9 (2,4)	0
Obstrucción de uréteres		7 (1,9)	5 (1,3)	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		7(1,9)	1 (0,3)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	136 (36,7)		18 (4,9)
	Astenia	76 (20,5)		17 (4,6)
	Pirexia	45 (12,1)		4 (1,1)
	Edema periférico		34 (9,2)	2 (0,5)
	Inflamación de mucosas		22 (5,9)	1 (0,3)
	Dolor		20 (5,4)	4 (1,1)
	Dolor torácico		9 (2,4)	2 (0,5)
	Edema		7 (1,9)	1 (0,3)
	Escalofríos		6 (1,6)	0
	Malestar general		5 (1,3)	0

Clases de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		32 (8,6)	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1,1)	0
	Aumento de las transaminasas		4 (1,1)	0

- ^a basado en valores de laboratorio
^{*} ver detalles en la sección siguiente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia grado ≥ 3, según los datos de laboratorio, fue del 81,7%. La incidencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 neutropenia clínica y neutropenia febril fueron del 21,3% y 7,5% respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del medicamento (2,4%).

Las complicaciones neutropénicas incluían infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), las cuales en algunos casos tuvieron un desenlace fatal.

El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia (ver secciones 4.2 y 4.4).

Trastornos cardiacos y arritmias

Los acontecimientos de todos los grados entre los trastornos cardiacos fueron más frecuentes con cabazitaxel, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tuvieron arritmias cardiacas Grado ≥ 3. La incidencia de taquicardia fue de 1,6 %, ninguno fue de Grado ≥ 3. La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,1 % en el grupo cabazitaxel. Los acontecimientos de insuficiencia cardiaca fueron más frecuentes con cabazitaxel, notificándose el acontecimiento a término para 2 pacientes (0,5%). Un paciente del grupo cabazitaxel falleció por insuficiencia cardiaca. Se notificó fibrilación ventricular fatal en 1 paciente (0,3%), y parada cardiaca en 2 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado por el investigador como relacionado.

Otras anomalías de laboratorio

La incidencia de anemia grado ≥ 3, aumento de AST, ALT y bilirrubina, basada en las anomalías de laboratorio, fue del 10,6%, 0,7%, 0,9% y 0,6%, respectivamente.

Población pediátrica (ver sección 4.2)

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Entre los 371 pacientes tratados con JEV TANA para cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 70 pacientes de más de 75 años.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en porcentajes ≥ 5% más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes jóvenes: fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareo (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue mayor en pacientes ≥ 65 años de edad, en comparación con los pacientes jóvenes: neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a 73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%) (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.9. Sobredosis

No se conoce ningún antídoto para JEVTANA. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis podrían consistir en exacerbación de las reacciones adversas, así como supresión de la médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorizarse estrechamente. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo más pronto posible tras descubrir la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Taxanos, código ATC: L01CD04.

Mecanismo de acción

Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve la unión de la tubulina en los microtúbulos mientras, simultáneamente, inhibe su desmontaje. Esto da lugar a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitótica e interfase.

Efectos farmacodinámicos

Cabazitaxel demostró un amplio espectro de actividad antitumoral frente a tumores humanos avanzados xenotransplantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia incluyendo docetaxel.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia y seguridad de JEVTANA en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, en pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente previamente tratados con un régimen que contenía docetaxel.

La supervivencia global (OS) fue la variable principal de la eficacia del ensayo.

Las variables secundarias incluyeron Supervivencia Libre de Progresión [SLP (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del tumor, progresión del Antígeno Prostático Específico (PSA), progresión del dolor, o muerte debida a cualquier causa, lo que sucediera primero)], Tasa de Respuesta Tumoral basada en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), progresión del PSA (definida como un aumento $\geq 25\%$ o $> 50\%$ en el PSA de los que no responden o de los que responden, respectivamente), respuesta del PSA (disminución del 50%, como mínimo, en los niveles séricos de PSA), progresión del dolor [evaluada utilizando la escala de Intensidad de Dolor Presente (PPI) mediante el cuestionario de McGill-Melzack y una Escala Analgésica (AS)] y respuesta al dolor (definida como una reducción de más de 2 puntos desde el nivel basal medio de PPI, sin aumento concomitante de AS, o una reducción $\geq 50\%$ del uso analgésico desde la AS media basal sin aumento concomitante del dolor).

Se aleatorizaron un total de 755 pacientes para recibir JEVTANA 25 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=378), o para recibir 12 mg/m² de mitoxantrona, por vía intravenosa, cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos, con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=377).

Este ensayo incluyó pacientes mayores de 18 años, con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, con enfermedad medible por los criterios RECIST o no medible, con niveles incrementados de PSA o aparición de nuevas lesiones, Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)-PS de 0 a 2. Los pacientes tenían que tener neutrófilos $>1.500/\text{mm}^3$, plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $>10 \text{ g/dl}$, creatinina $<1,5 \times \text{LNS}$, bilirrubina total $<1 \times \text{LNS}$, AST y ALT $<1,5 \times \text{LNS}$.

Los pacientes con historial de insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o los pacientes con arritmias cardíacas incontroladas, angina de pecho y/o hipertensión no se incluyeron en el ensayo.

Los datos demográficos, incluyendo edad, raza y ECOG-PS (de 0 a 2) se distribuyeron de forma equilibrada entre los dos brazos de tratamiento. En el grupo de JEV TANA, la edad media fue de 68 años, rango (46-92), y la distribución racial fue un 83,9 Caucasiana, un 6,9% Asiática/Oriental, un 5,3% Negra y un 4% Otras.

La mediana del número de ciclos fue 6 en el grupo de JEV TANA y 4 en el grupo de mitoxantrona. El porcentaje de pacientes que completó el tratamiento del ensayo (10 ciclos) fue un 29,4% y un 13,5% en el grupo de JEV TANA y en el grupo de comparación, respectivamente.

La supervivencia global fue significativamente más larga con JEV TANA, en comparación con mitoxantrona (15,1 meses versus 12,7 meses, respectivamente), con una reducción del 30% en el riesgo de muerte en comparación con mitoxantrona (ver tabla 3 y figura 1).

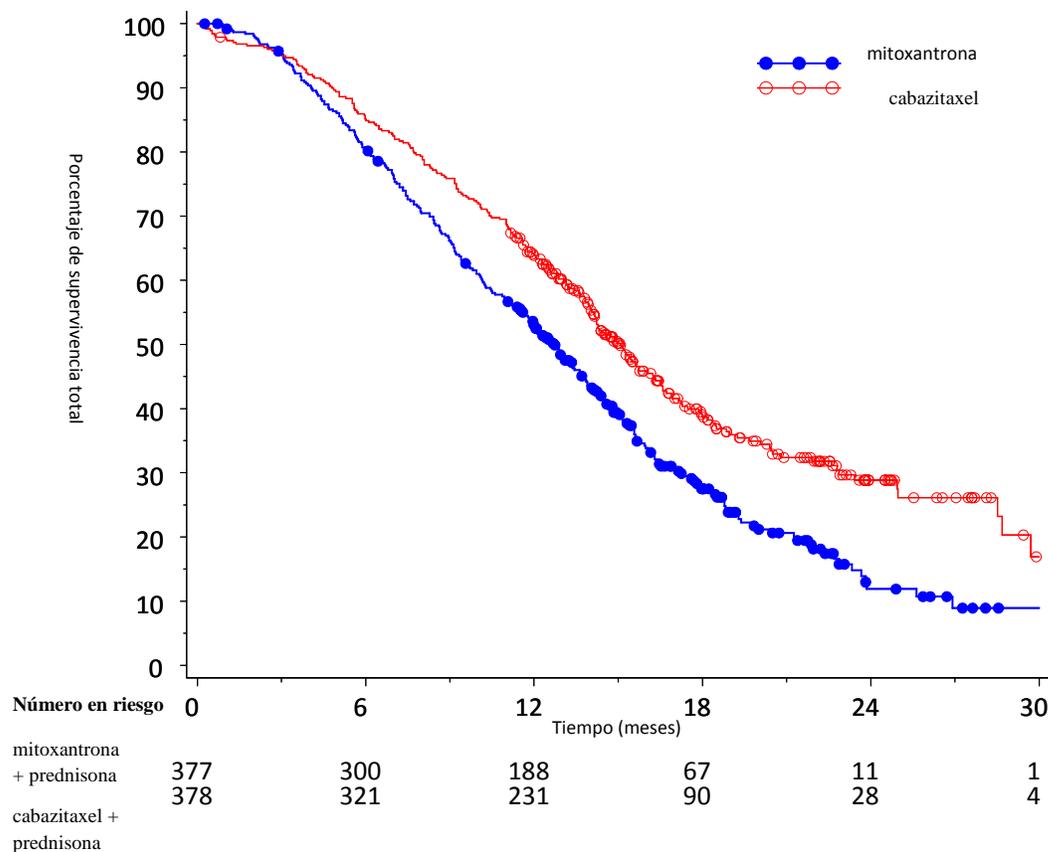
Un subgrupo de 59 pacientes recibieron dosis acumulativas de docetaxel < 225 mg/m² (29 pacientes en el brazo JEV TANA, 30 pacientes en el brazo mitoxantrona). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en este grupo de pacientes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabla 3 – Eficacia de JEV TANA en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente

	JEV TANA + prednisona n=378	Mitoxantrona + prednisona n=377
Supervivencia Global		
Número de pacientes con muertes (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Mediana de supervivencia (meses) (95% IC)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Razón de Riesgos (HR) ¹ (95% IC)	0,70 (0,59-0,83)	
Valor de p	<0,0001	

¹ HR calculado usando el modelo Cox; una razón de riesgos menor de 1 favorece a JEV TANA

Figura 1: Curvas de supervivencia global de Kaplan Meier



Hubo una mejora en la SLP en el brazo JEVTANA, en comparación con el brazo de mitoxantrona, 2,8 (2,4-3,0) meses frente a 1,4 (1,4-1,7), respectivamente, HR (95% IC) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Hubo una tasa significativamente más alta de respuesta tumoral del 14,4% (95% IC: 9,6-19,3) en los pacientes del brazo JEVTANA, en comparación con un 4,4% (95% IC: 1,6-7,2) para los pacientes del brazo mitoxantrona, $p = 0,0005$.

Las variables secundarias PSA fueron positivas en el brazo JEVTANA. La mediana de progresión de PSA fue de 6,4 meses (95% IC: 5,1-7,3) para los pacientes del brazo JEVTANA, comparado con 3,1 meses (95% IC: 2,2-4,4) en el brazo mitoxantrona, HR 0,75 meses (95% IC: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. La respuesta del PSA fue del 39,2% en los pacientes del brazo JEVTANA (95% IC: 33,9-44,5) frente al 17,8% de los pacientes del brazo mitoxantrona (95% IC: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en la progresión del dolor y en la respuesta al dolor.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con JEVTANA en los diferentes grupos de la población pediátrica en la indicación de cáncer de próstata (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes incluyendo pacientes con tumores sólidos avanzados (n=69), cáncer de mama metastásico (n=43) y cáncer de próstata metastásico

(n=67). Estos pacientes recibieron cabazitaxel, en dosis de 10 a 30 mg/m², semanalmente o cada 3 semanas.

Absorción

Después de 1 hora de administración intravenosa de 25 mg/m² de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67), la C_{máx} fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 10,7%) y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (T_{máx}). El AUC media fue 991 ng.h/ml (CV: 34%).

No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad con la dosis de 10 a 30 mg/m², en pacientes con tumores sólidos avanzados (n=126).

Distribución

El volumen de distribución (V_{ss}) fue 4870 l (2640 l/m² para un paciente con un área de superficie corporal (BSA) media de 1,84 m²), en estado estacionario.

In vitro, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue del 89-92% y no fue saturable hasta 50.000 ng/ml, lo que cubre la concentración máxima observada en los ensayos clínicos.

Cabazitaxel se une, principalmente, a la albúmina sérica humana (82,0%) y a lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% para VLDL). *In vitro*, las tasas de concentración sangre-plasma en sangre humana oscilaron de 0,90 a 0,99, lo que indica que cabazitaxel se distribuyó igualmente entre la sangre y el plasma.

Metabolismo

Cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado (> 95%), principalmente por la isoenzima CYP3A4 (80%-90%). Cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Se detectaron siete metabolitos en plasma (incluyendo 3 metabolitos activos derivados de O-demetilaciones), de los cuales el principal supone el 5% de la exposición padre. Se excretan alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel en orina y heces humanas.

Basándose en los estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel en concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal sustrato del CYP3A. Sin embargo, un estudio clínico ha mostrado que cabazitaxel (25 mg/m² administrado como una perfusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato sonda del CYP3A. Por tanto, a dosis terapéuticas, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta de sustratos del CYP3A con cabazitaxel.

No hay riesgo potencial de inhibición de medicamentos que son sustrato de otros enzimas CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 y 2D6), ni tampoco riesgo potencial de inducción por cabazitaxel sobre medicamentos que son sustratos de CYP1A, CYP2C9 y CYP3A. Cabazitaxel no inhibió *in vitro* la vía principal de biotransformación de warfarina a 7-hidroxiwarfarina, que está mediada por CYP2C9. Por tanto, no es de esperar ninguna interacción farmacocinética *in vivo* de cabazitaxel sobre warfarina.

Un inductor potente o inhibidor de CYP3A podría afectar la concentración plasmática de cabazitaxel, ya que cabazitaxel es metabolizado principalmente por CYP3A. La administración de 10 mg diarios de prednisona o prednisolona no afectó la farmacocinética de cabazitaxel.

Cabazitaxel no inhibió *in vitro* las proteínas multifármaco-resistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o los Transportadores de Cationes Orgánicos (OCT1). Cabazitaxel inhibió el transporte de P-glicoproteína (PgP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexato), o los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8) en concentraciones al menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1 (estradiol-17β-glucuronida) en concentraciones de sólo 5 veces a las observadas a nivel clínico. Por tanto el riesgo de interacción con sustratos de MRP, OCT1, PgP, BCRP y OATP1B3 es improbable *in vivo*, con la dosis de 25 mg/m². Es posible el riesgo de interacción con transportadores OATP1B1, particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión (ver sección 4.5).

Eliminación

Tras 1 hora de perfusión intravenosa de 25 mg/m² de [¹⁴C]-cabazitaxel en pacientes, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se eliminó en 2 semanas. Cabazitaxel se excreta principalmente en las heces, como numerosos metabolitos (el 76% de la dosis), mientras que la excreción renal de

cabazitaxel y metabolitos supone menos del 4% de la dosis (2,3% como medicamento sin modificar en orina).

Cabazitaxel tuvo un aclaramiento plasmático elevado, 48,5 l/h (26,4 l/h/m² para pacientes con una BSA media de 1,84 m²) y una semivida terminal larga de 95 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el análisis farmacocinético poblacional en 70 pacientes de 65 años y mayores (57 de 65 a 75 y 13 pacientes de más de 75 años), no se observó ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y efectividad de JEVTANA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, como cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo, podría esperarse un aumento en la exposición.

Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). No se realizaron estudios farmacocinéticos formales con cabazitaxel en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, el análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluía 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min.) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min.) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tenía efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero sí en perros tras una dosis única, administrada cada 5 días o semanalmente, a niveles de exposición por debajo de los niveles clínicos de exposición y con posible importancia para el uso clínico, fueron necrosis arteriolar/periarterolar en el hígado, hiperplasia del ducto biliar y/o necrosis hepatocelular (ver sección 4.2).

Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero sí en ratas durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas a niveles de exposición por encima de los niveles clínicos de exposición y con posible relevancia para el uso clínico, fueron alteraciones oculares, caracterizadas por inflamación/degeneración subcapsular de las fibras del cristalino. Estos efectos fueron parcialmente reversibles a las 8 semanas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con cabazitaxel.

Cabazitaxel no indujo mutaciones en el test de mutación reversa en bacterias (Ames). No fue clastogénico en un ensayo *in vitro* en linfocitos humanos (no indujo aberración cromosómica estructural, sino que aumentó el número de células poliploides) e indujo un aumento de micronúcleos en el ensayo *in vivo* en ratas. No obstante estos resultados de genotoxicidad son inherentes a la actividad farmacológica del compuesto (inhibición de la despolimerización de tubulina) y se han observado con medicamentos que muestran la misma actividad farmacológica.

Cabazitaxel no afectó a los rendimientos de apareamiento o a la fertilidad de las ratas macho tratadas. Sin embargo, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas, se observó degeneración de la vesícula seminal y atrofia del túbulo seminífero en los testículos de las ratas, y se observó degeneración testicular (necrosis mínima de la célula epitelial en el epidídimo) en perros. Las exposiciones en animales fueron similares o menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel.

Cabazitaxel indujo toxicidad embrionofetal en ratas hembra tratadas intravenosamente, una vez al día, de los días 6 a 17 de gestación, asociada con toxicidad maternal y consistente en muertes fetales y disminución del peso medio fetal, asociado con retraso en la osificación del esqueleto. Las exposiciones en animales fueron menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel. Cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria en ratas.

En ratas, cabazitaxel y sus metabolitos se excretan en leche materna, en una cantidad de hasta el 1,5% de la dosis administrada en 24 horas.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los resultados de los estudios de evaluación del riesgo medioambiental indicaron que el uso de JEVTANA no causa riesgo significativo para el entorno acuático (ver sección 6.6 para la eliminación del producto no utilizado).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Concentrado

Polisorbato 80

Ácido cítrico

Disolvente

Etanol 96%

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC o sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para perfusión.

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir: 3 años

Después de la apertura del vial:

Los viales de concentrado y disolvente deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Después de la dilución inicial del concentrado con el disolvente:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 1 hora, a temperatura ambiente (15°C - 30°C). Desde el punto de vista microbiológico, la mezcla concentrado-disolvente debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 h a 2°C - 8°C, al menos que la dilución se haya realizado condiciones asépticas controladas y validadas.

Después de la dilución final en la bolsa/botella de perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución de perfusión durante 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión) y durante 48 horas en nevera (incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución de perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 h a 2°C - 8°C, al menos que la dilución se haya realizado condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
No refrigerar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de la dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Un envase contiene un vial de concentrado y un vial de disolvente:

- Concentrado: 1,5 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 15 ml cerrado con un tapón de caucho clorobutilo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio y cubierto con un tapón expulsor *flip-off* de plástico de color verde claro. Cada vial contiene 60 mg de cabazitaxel por 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo de JEVTANA para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido completo del disolvente incluido en JEVTANA, haya un volumen de la premezcla mínimo extraíble de 6 ml conteniendo 10 mg/ml de JEVTANA que se corresponde con la cantidad marcada de 60 mg por vial.
- Disolvente: 4,5 ml de disolvente en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 15 ml cerrado con un tapón de caucho clorobutilo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio dorada y cubierto con un tapón expulsor *flip-off* de plástico incoloro. Cada vial contiene 4,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo y el sobrellenado asegura, después de la adición del contenido completo del vial de disolvente al contenido del vial del concentrado de JEVTANA 60 mg, una concentración de la solución de premezcla de JEVTANA de 10 mg/ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

JEVTANA sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipular el producto. Como para cualquier otro agente antineoplásico, se debe actuar con precaución cuando se manejan y preparan soluciones de JEVTANA, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipo de protección personal (por ej. guantes) y procedimientos de preparación. Si JEVTANA, en cualquiera de las etapas de su preparación, entrara en contacto con la piel, lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

Diluir siempre el concentrado para solución para perfusión con el disolvente que se proporciona antes de añadirlo a la solución de perfusión.

Para preparar la solución para perfusión, el siguiente proceso de dilución en dos etapas debe realizarse de forma aséptica.

Etapas 1: Dilución inicial del concentrado de solución para perfusión con el disolvente proporcionado.

- Poner el vial de concentrado de JEVTANA y el disolvente proporcionado, uno al lado de otro. La solución de concentrado debe ser transparente.
- Extraer el contenido completo del disolvente utilizando una jeringa, invirtiendo parcialmente el vial, e inyectarlo en el correspondiente vial de concentrado de JEVTANA. Para limitar todo lo posible la formación de espuma al inyectar el disolvente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente.
- Sacar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente, suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta que se obtenga una solución transparente y homogénea. Se pueden tardar unos 45 segundos.
- Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que la solución es homogénea y transparente. Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.

Esta mezcla concentrado-disolvente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberable). Debe diluirse inmediatamente (antes de 1 hora) como se detalla en la etapa 2.

Etapa 2: Preparación de la solución para perfusión.

- Según la dosis requerida para el paciente, extraer el volumen correspondiente de la mezcla de concentrado-disolvente, que contiene 10 mg/ml de JEVTANA, con una jeringa graduada. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de JEVTANA requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-disolvente preparada en la etapa 1. Puede ser necesario más de 1 vial de la mezcla concentrado-disolvente para preparar la dosis adecuada.
- Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en la etapa 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.
- Utilizar envases para perfusión sin PVC e inyectar el volumen extraído en solución de glucosa al 5% o en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. La concentración de la solución para perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.
- Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.

La solución para perfusión de JEVTANA debe utilizarse inmediatamente. No obstante, el tiempo de conservación en uso puede ser más largo bajo las condiciones específicas mencionadas en la sección 6.3. Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Como la solución de perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En este caso, no debe utilizarse la solución y debe eliminarse. Se recomienda el uso de un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal (también denominado 0,2 micrómetros) durante la administración.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC o sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de JEVTANA.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 París
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/676/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de autorización: 17 marzo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Aventis Pharma
Rainham Road South
Dagenham Road South
Dagenham, Essex RM10 7XS
Reino Unido

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR.

Se debe presentar un PGR actualizado cada 6 meses hasta la renovación.

Cuando coincida la presentación de un informe periódico de seguridad con la actualización del PGR, ambos documentos deberán presentarse conjuntamente.

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

JEVTANA 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión
cabazitaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de concentrado contiene 40 mg de cabazitaxel.
Cada vial de concentrado de 1,5 ml contiene 60 mg de cabazitaxel.
Llenado: 73,2 mg/1,83 ml

Después de la dilución inicial, la concentración de cabazitaxel es de 10 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes

Vial de concentrado: polisorbato 80 y ácido cítrico.

Vial de disolvente: etanol 96% y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.
1 vial de concentrado de 1,5 ml y 1 vial de disolvente de 4,5 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viales para un solo uso.

PRECAUCIÓN: La dilución debe realizarse con TODO el contenido del vial de disolvente.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa (perfusión) DESPUÉS de la dilución final.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

CITOTÓXICO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Leer el prospecto para la caducidad de la solución diluida.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 París
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/676/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL CONCENTRADO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

JEVTANA 60 mg concentrado estéril
cabazitaxel
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir con el disolvente (ver prospecto).

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 ml (llenado: 1,83 ml)

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

DISOLVENTE para JEVTANA

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Utilizar el contenido COMPLETO para la dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

4,5 ml de etanol 15% v/v en agua (llenado: 5,67 ml).

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

J EVTANA 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión cabazitaxel

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es J EVTANA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren J EVTANA
3. Cómo usar J EVTANA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de J EVTANA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es J EVTANA y para qué se utiliza

El nombre de su medicamento es J EVTANA. Pertenecce a un grupo de medicamentos denominado “taxanos”, utilizados para tratar cánceres.

J EVTANA se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata que ha progresado después de haber recibido otra quimioterapia. Actúa deteniendo el crecimiento de las células y su multiplicación.

Como parte de su tratamiento, tomará también cada día un corticosteroide (prednisona o prednisolona), por vía oral. Pida información a su médico sobre este otro medicamento.

2. Qué necesita saber antes de que le administren J EVTANA

No use J EVTANA:

- si es alérgico (hipersensible) a cabazitaxel, a otros taxanos, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación incluyendo polisorbato 80,
- si el número de sus glóbulos blancos es muy bajo (número de neutrófilos menor o igual a $1.500/\text{mm}^3$),
- si tiene problemas de hígado,
- si recientemente ha sido o va a ser vacunado contra la fiebre amarilla.

No debe recibir J EVTANA si le sucede alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de recibir J EVTANA.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con J EVTANA, le harán análisis de sangre para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y que sus riñones e hígado funcionan adecuadamente para recibir J EVTANA.

Informe a su médico inmediatamente si:

- tiene fiebre. Durante el tratamiento con JEV TANA es más probable que se reduzca el número de sus glóbulos blancos. El médico controlará su sangre y su estado general para detectar signos de infecciones. Podría administrarle otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas. Las personas con recuentos celulares bajos pueden desarrollar infecciones que pueden poner en peligro la vida. El primer signo de infección podría ser fiebre, por lo que si tiene fiebre, informe a su médico inmediatamente.
- alguna vez ha tenido cualquier alergia. Durante el tratamiento con JEV TANA pueden producirse reacciones alérgicas graves.
- tiene diarrea grave o duradera, se siente mal (náuseas) o está mal (vómitos). Cualquiera de estas situaciones puede producir deshidratación grave. Su médico tendría que ponerle un tratamiento.
- tiene sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies.
- tiene problemas de riñón.
- aparecen problemas de hígado durante el tratamiento.
- nota que el volumen de su orina aumenta o disminuye significativamente.

Si le sucede cualquiera de las circunstancias anteriores, informe a su médico inmediatamente. Su médico podría reducir la dosis de JEV TANA o interrumpir el tratamiento.

Uso de JEV TANA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico o enfermera si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar la eficacia de JEV TANA o JEV TANA puede afectar la eficacia de otros medicamentos. Estos medicamentos incluyen los siguientes:

- ketoconazol, rifampicina – para infecciones;
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína – para convulsiones;
- Hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*) – planta medicinal utilizada para tratar la depresión y otros problemas.
- estatinas (tales como simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, o pravastatina) – para reducir el colesterol en su sangre
- valsartan – para la hipertensión
- repaglinida – para la diabetes

Mientras esté en tratamiento con JEV TANA, consulte con su médico antes de vacunarse.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Use preservativos en sus relaciones sexuales si su pareja está o pudiera estar embarazada. JEV TANA podría estar presente en su semen y puede afectar al feto. Se recomienda no engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y solicitar información sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que JEV TANA podría alterar la fertilidad masculina.

JEV TANA no se debe usar en mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

JEV TANA no se debe utilizar durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con este medicamento podría sentirse cansado o mareado. Si esto sucede, no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

J EVTANA contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene un 15% v/v de etanol, equivalente a 14 ml de cerveza o 6 ml de vino. Este medicamento podría ser perjudicial para las personas alcohólicas.

Debe tenerse en cuenta en personas pertenecientes a grupos de alto riesgo, como pacientes con problemas de hígado, o epilepsia.

3. Cómo usar J EVTANA

Instrucciones de uso

Antes de recibir J EVTANA le administrarán medicamentos antialérgicos para reducir el riesgo de reacciones alérgicas.

- J EVTANA será administrado por un médico o una enfermera.
- J EVTANA debe prepararse (diluirse) antes de administrarse. Con este prospecto se proporciona información práctica para la manipulación y administración de J EVTANA para médicos, enfermeras y farmacéuticos.
- J EVTANA se administrará en el hospital mediante un gotero (perfusión) en una de sus venas (vía intravenosa) durante aproximadamente 1 hora.
- Como parte de su tratamiento, tomará también un medicamento corticosteroide (prednisona o prednisolona) por vía oral todos los días.

Cuánto y con qué frecuencia se administra

- La dosis habitual depende de su área de superficie corporal. Su médico calculará su área de superficie corporal en metros cuadrados (m²) y decidirá la dosis que debe recibir.
- Habitualmente recibirá una perfusión cada 3 semanas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermera.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, J EVTANA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Su médico comentará esto con usted y le explicará los riesgos y los beneficios potenciales de su tratamiento.

Acuda inmediatamente al médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- fiebre (temperatura alta). Esto es muy frecuente (podría afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- pérdida grave de fluidos corporales (deshidratación). Esto es frecuente (podría afectar hasta 1 de cada 10 personas). Esto puede ocurrir si tiene diarrea grave o duradera, o fiebre, o si ha estado vomitando.

Si le sucede alguna de las circunstancias anteriores, comuníquelo inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- reducción del número de células sanguíneas rojas (anemia), o blancas (que son importantes para combatir las infecciones)
- reducción del número de plaquetas (lo cual resulta en un aumento del riesgo de tener hemorragias)
- pérdida de apetito (anorexia)
- alteración del gusto
- respiración entrecortada
- tos
- molestias de estómago, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento
- dolor abdominal
- pérdida de cabello a corto plazo (en la mayoría de los casos el pelo vuelve a crecer con normalidad)
- dolor de espalda
- dolor de las articulaciones
- sangre en la orina
- cansancio, debilidad o falta de energía.

Frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- infección del tracto urinario
- escasez de glóbulos blancos asociada con fiebre e infecciones
- sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies.
- mareo
- dolor de cabeza
- aumento o disminución de la tensión arterial
- malestar de estómago, ardor de estómago o eructos
- dolor de estómago
- hemorroides
- espasmos musculares
- orinar con frecuencia o con dolor
- incontinencia urinaria
- problemas o alteración de los riñones
- úlceras en la boca o en los labios
- infecciones o riesgo de infecciones
- nivel de azúcar en sangre elevado
- nivel de potasio en sangre bajo
- confusión mental
- sensación de ansiedad
- sensación rara o pérdida de sensación o dolor en manos y pies
- zumbidos en los oídos
- problemas de equilibrio
- latidos rápidos o irregulares del corazón
- coágulos de sangre en las piernas
- sensación de calor o sofoco en la piel
- dolor de boca o garganta
- hemorragia rectal
- piel enrojecida
- molestias, trastornos o dolores musculares
- inflamación de pies o piernas
- escalofríos.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de JEV TANA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta de los viales después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar.

En la sección “información práctica sobre la manipulación y administración” se incluye información sobre la conservación y el tiempo de uso de JEV TANA, una vez que se ha diluido y está listo para usar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de JEV TANA

El principio activo es cabazitaxel. Un ml de concentrado contiene 40 mg de cabazitaxel. Cada vial de concentrado contiene 60 mg de cabazitaxel.

Los demás componentes son polisorbato 80 y ácido cítrico en el concentrado, y etanol 96% y agua para preparaciones inyectables en el disolvente.

Aspecto del producto y contenido del envase

JEV TANA es un concentrado y disolvente para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución oleosa transparente, de color amarillo a amarillento-marrónceo.

El disolvente es una solución transparente e incolora.

Un envase de JEV TANA contiene:

- Un vial de un solo uso de 1,5 ml (volumen nominal) de concentrado en un vial de vidrio transparente, cerrado con un tapón de caucho clorobutilo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio, cubierta con un tapón expulsor flip-off de plástico de color verde claro.
- Un vial de un solo uso de 4,5 ml (volumen nominal) de disolvente en un vial de vidrio transparente, cerrado con un tapón de caucho clorobutilo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio dorada, cubierta con un tapón expulsor flip-off de plástico incoloro.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 París
Francia

Responsables de la fabricación

Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Reino Unido

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Bélgica

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

Bulgaria

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

República Checa

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

Dinamarca

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

Alemania

sanofi-aventis Deutschland GmbH
Tél.: +49 (0)180 2 222010

Estonia

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tél.: +372 627 34 88

Grecia

sanofi-aventis AEBE
Tél.: +30 210 900 16 00

España

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

Francia

sanofi-aventis France
Tél.: 0 800 222 555
Llamar después al extranjero: +33 1 57 63 23 23

Irlanda

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tél.: +353 (0) 1 403 56 00

Islandia

Vistor hf.
Tél.: +354 535 7000

Italia

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

Chipre

Luxemburgo

sanofi-aventis Belgium
Tél.: +32 (0)2 710 54 00 (Bélgica)

Hungría

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tél.: 356 21493022

Holanda

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

Noruega

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

Austria

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

Polonia

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

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tél.: +351 21 35 89 400

Rumania

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

Eslovenia

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

República de Eslovaquia

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

Finlandia

sanofi-aventis Oy
Tél.: +358 (0) 201 200 300

Suecia

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

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

Letonia
sanofi-aventis Latvia SIA
Tél.: +371 67 33 24 51

Reino Unido
Sanofi
Tél.: +44 (0) 1483 505 515

Lituania
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tél.: +370 5 2755224

Fecha de la última revisión de este prospecto:.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario.

INFORMACIÓN PRÁCTICA PARA MÉDICOS O PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE LA PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN DE JEVTANA 60 mg CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Esta información complementa las secciones 3 y 5 para el usuario.

Es importante que lea el contenido completo de este procedimiento antes de preparar la solución para perfusión.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los utilizados para las diluciones.

Periodo de validez y precauciones especiales de conservación

Para el envase de JEVTANA 60 mg concentrado y disolvente:

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar.

Después de la apertura del vial:

Los viales de concentrado y disolvente deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. Desde un punto de vista microbiológico, el proceso de dilución en dos etapas debe realizarse en condiciones controladas y asépticas (ver a continuación “Precauciones de preparación y administración”).

Después de la dilución inicial de JEVTANA 60 mg concentrado con el disolvente:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 1 hora a temperatura ambiente.

Después de la dilución final en la bolsa/botella de perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución de perfusión durante 8 horas a temperatura ambiente (15°C – 30°C) incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión y durante 48 horas en nevera incluyendo la hora de tiempo de perfusión.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución de perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 h a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones de preparación y administración

Al igual que otros agentes antineoplásicos, debe actuarse con precaución durante la preparación y administración de las soluciones de JEVTANA, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipo de protección personal (por ej. guantes) y procedimientos de preparación. Si en cualquiera de las etapas de preparación, JEVTANA entrara en contacto con la piel, lavar inmediatamente y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

JEVTANA sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipularlo.

Diluir siempre el concentrado para solución para perfusión con el disolvente que se proporciona antes de añadirlo a las soluciones de perfusión.

Etapas de la preparación

Para preparar la solución para perfusión, el siguiente proceso de dilución en dos etapas debe realizarse de forma aséptica.

Etapas 1: Dilución inicial del concentrado de solución para perfusión con el disolvente proporcionado.

- Poner el vial de concentrado de JEV TANA (volumen de llenado: 1,83 ml) y el disolvente proporcionado (volumen de llenado: 5,67 ml), uno al lado de otro. Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo de JEV TANA para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido completo del disolvente incluido en JEV TANA, haya un volumen de la premezcla mínimo extraíble de 6 ml conteniendo 10 mg/ml de JEV TANA, que se corresponde con la cantidad marcada de 60 mg por vial.
- La solución en el vial de concentrado de JEV TANA debe ser transparente.
- Extraer el contenido completo del disolvente utilizando una jeringa, invirtiendo parcialmente el vial, e inyectarlo en el correspondiente vial de concentrado de JEV TANA. Para limitar todo lo posible la formación de espuma al inyectar el disolvente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente.
- Sacar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente, suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta que se obtenga una solución transparente y homogénea. Se pueden tardar unos 45 segundos.
- Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que la solución es homogénea y transparente. Es normal que persista la espuma después de este tiempo.

Esta mezcla concentrado-disolvente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberable). Debe diluirse inmediatamente (antes de 1 hora) como se detalla en la etapa 2.

Etapas 2: Preparación de la solución para perfusión.

- Según la dosis requerida para el paciente, extraer el volumen correspondiente de la mezcla de concentrado-disolvente, que contiene 10 mg/ml de JEV TANA, con una jeringa graduada. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de JEV TANA requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-disolvente preparada en la etapa 1. Puede ser necesario más de 1 vial de la mezcla concentrado-disolvente para preparar la dosis apropiada.
- Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de su preparación descrita en la etapa 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.
- Utilizar envases para perfusión sin PVC e inyectar el volumen extraído en solución de glucosa al 5% o en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. La concentración de la solución para perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.
- Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.

La solución para perfusión de JEV TANA debe utilizarse inmediatamente. No obstante, el tiempo de conservación en uso puede ser más largo bajo las condiciones específicas mencionadas en la sección **Periodo de validez y precauciones especiales de conservación.**

Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Como la solución de perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En este caso, no debe utilizarse la solución y debe eliminarse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Método de administración

J EVTANA se administra en perfusión durante 1 hora.
Se recomienda el uso de un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal (también denominado 0,2 micrómetros) durante la administración.
No deben utilizarse envases de perfusión de PVC o sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para perfusión.