

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml des Konzentrates enthält 40 mg Cabazitaxel.
Eine Durchstechflasche mit 1,5 ml (Nominalvolumen) Konzentrat enthält 60 mg Cabazitaxel.
Nach der initialen Verdünnung mit dem gesamten Lösungsmittel enthält jeder ml der Lösung 10 mg Cabazitaxel.

Hinweis: Sowohl die Durchstechflasche mit JEVTANA 60 mg/1,5 ml Konzentrat (Füllvolumen: 73,2 mg Cabazitaxel/1,83 ml) als auch die Durchstechflasche mit Lösungsmittel (Füllvolumen: 5,67 ml) enthalten eine Überfüllung, um einen Flüssigkeitsverlust während der Zubereitung zu kompensieren. Diese Überfüllung gewährleistet, dass sich nach Verdünnung mit dem **GESAMTEN** Inhalt des beigefügten Lösungsmittels eine Lösung ergibt, die 10 mg/ml Cabazitaxel enthält.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 573,3 mg Ethanol 96 %.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Das Konzentrat ist eine klare, gelbe bis bräunlich gelbe, ölige Lösung.
Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Medikamentöse Vorbehandlung
Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und deren Schweregrad zu vermindern, wird die Gabe folgender intravenöser Arzneimittel mindestens 30 Minuten vor

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

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

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

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

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

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

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

Siehe Tabelle 1.

Falls bei Patienten weiterhin eine dieser Reaktionen bei einer Dosis von 20 mg/m² auftritt, kann eine weitere Dosisreduktion auf 15 mg/m² oder ein Absetzen von JEVTANA in Erwägung gezogen werden. Die Daten von Patienten für eine Dosis niedriger als 20 mg/m² sind begrenzt.

Besondere Patientengruppen
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 1 bis ≤ 1,5-Fache des oberen Normalwertes [*Upper Limit of Normal*, ULN] oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 1,5-fache ULN) sollte die Cabazitaxel-Dosis auf 20 mg/m² reduziert werden. Die Behandlung mit Cabazitaxel von Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion sollte mit Vorsicht und engmaschiger Überwachung der Sicherheit vorgenommen werden.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 1,5 bis ≤ 3,0-fache ULN) betrug die maximal tolerierte Dosis (MTD) 15 mg/m². Wenn die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vorgesehen ist, sollte die Cabazitaxel-Dosis 15 mg/m² nicht überschreiten. Es sind jedoch für diese Dosierung nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit verfügbar.

Cabazitaxel darf bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (Gesamt-Bilirubin > 3-fache ULN) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Cabazitaxel wird nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, für die eine Hämodialyse nicht erforderlich ist, ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Kreatinin-Clearance [CL_{CR} < 15 ml/min/1,73 m²]) sollten aufgrund ihres Zustands und der begrenzten verfügbaren Daten mit Vorsicht behandelt und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren oder starke Inhibitoren von CYP3A sind, sollte vermieden werden. Wenn allerdings für Patienten eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Inhibitor erforderlich ist, sollte eine Reduktion der Cabazitaxel-Dosis um 25 % in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von JEVTANA bei Kindern und Jugendlichen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von JEVTANA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung
JEVTANA ist zur intravenösen Anwendung. Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cabazitaxel, gegen andere Taxane, gegen Polysorbit 80 oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei einer Neutrophilenzahl kleiner als $1.500/\text{mm}^3$.
- Schwer eingeschränkte Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 3 -fache ULN).
- Gleichzeitige Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Knochenmarksuppression

Es kann eine Suppression des Knochenmarks auftreten, die sich in Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie oder Panzytopenie äußert (siehe „Risiko einer Neutropenie“ und „Anämie“ in Abschnitt 4.4).

Risiko einer Neutropenie

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

werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien vermindert.

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

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Symptome wie Bauchschmerzen und Druckempfindlichkeit, Fieber, anhaltende Obstipation, Durchfall, mit oder ohne Neutropenie, können erste Anzeichen einer schwerwiegenden gastrointestinalen Toxizität sein und sollten sofort untersucht und sofort behandelt werden. Es kann notwendig sein, die Behandlung mit Cabazitaxel zu verschieben oder abzubrechen.

Risiko von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Dehydratation

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

Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Reaktionen

Gastrointestinale (GI) Hämorrhagie und Perforation, Ileus, Colitis, auch tödlich verlaufend, wurden bei Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht wird bei der Behandlung von Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Komplikationen aufweisen, wie Patienten mit Neutropenie, ältere Patienten, Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit NSAID, Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien und Patienten mit einer Radiotherapie im Beckenbereich in der Vorgeschichte oder gastrointestinalen Erkrankungen, wie Ulcera und GI-Blutungen.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten, wurden Fälle von peripherer Neuropathie, peripherer sensorischer Neuropathie (z. B. Parästhesien, Dysästhesien) und peripherer motorischer Neuropathie beobachtet. Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollen angewiesen werden, ihren Arzt

vor dem Fortführen der Behandlung zu informieren, wenn sich Symptome einer Neuropathie, wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Gefühllosigkeit oder Schwäche, entwickeln. Ärzte sollen vor jeder Behandlung prüfen, ob eine Neuropathie vorliegt oder sich verschlechtert hat. Die Behandlung sollte ausgesetzt werden, bis die Symptome sich gebessert haben. Bei einer persistierenden peripheren Neuropathie \geq Grad 2 sollte die Cabazitaxel-Dosis von $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ auf $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anämie

Anämie wurde bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Hämoglobinwert und der Hämatokrit sollten vor der Behandlung mit Cabazitaxel überprüft werden sowie wenn Patienten Anzeichen oder Symptome von Anämie oder Blutverlust zeigen. Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert $< 10 \text{ g}/\text{dl}$ ist Vorsicht geboten, und es sollten je nach klinischen Symptomen geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Risiko eines Nierenversagens

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

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

Erkrankungen der Atemwege

Es wurden Fälle von interstitieller Pneumonie/Pneumonitis und interstitieller Lungenerkrankung beobachtet, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Lungensymptome neu auftreten oder sich diese verschlechtern, müssen die Patienten engmaschig überwacht, unverzüglich untersucht und in geeigneter Weise behandelt werden. Es wird empfohlen, die Therapie mit Cabazitaxel zu unterbrechen, bis die Diagnose gestellt ist. Eine frühzeitige Anwendung von unterstützenden Behandlungsmaßnahmen kann den Zustand verbessern. Der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Cabazitaxel muss sorgfältig abgeschätzt werden.

Risiko von Herzrhythmusstörungen

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) können bestimmte Nebenwirkungen einschließlich

Neutropenie und febriler Neutropenie vermehrt auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 3-fache ULN) ist die Behandlung mit JEVTANA kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Die Dosis sollte bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 1 bis ≤ 1,5-fache ULN oder AST > 1,5-fache ULN) reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollten eine engmaschige Überwachung der Toxizität durchgeführt werden und eine Reduktion der Cabazitaxel-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 573 mg Alkohol (Ethanol) in jeder Durchstechflasche mit Lösungsmittel. Die Menge in einer Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 11 ml Bier oder 5 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen. Besondere Vorsicht ist jedoch bei Hochrisikogruppen, wie z. B. Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie und bei Patienten mit Alkoholkrankheit in der Vorgeschichte, geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel hauptsächlich (zu 80 % bis 90 %) durch CYP3A metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A-Inhibitoren

Die wiederholte Gabe von Ketoconazol (400 mg einmal täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, führte zu einer Abnahme der Cabazitaxel-Clearance um 20 %, was einem Anstieg der AUC um 25 % entspricht. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) vermieden werden, da eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Cabazitaxel auftreten kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Aprepitant, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, hatte keinen Einfluss auf die Cabazitaxel-Clearance.

CYP3A-Induktoren

Die wiederholte Gabe von Rifampicin (600 mg einmal täglich), einem starken CYP3A-Induktor, führte zu einem Anstieg der Cabazitaxel-Clearance um 21 %, was einer

Abnahme der AUC um 17 % entspricht. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) vermieden werden, da eine Abnahme der Plasmakonzentration von Cabazitaxel auftreten kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Außerdem sollten die Patienten keine Johanniskrautpräparate einnehmen.

OATP1B1

Für Cabazitaxel konnte *in vitro* auch eine Hemmung der Transportproteine der organischen Anionen-transportierenden Polypeptide OATP1B1 gezeigt werden. Das Risiko einer Interaktion mit OATP1B1-Substraten (z. B. Statine, Valsartan, Repaglinid) besteht, insbesondere während der Dauer der Infusion (1 Stunde) und bis zu 20 Minuten nach dem Ende der Infusion. Es wird ein Zeitintervall von 12 Stunden vor der Infusion und mindestens 3 Stunden nach dem Ende der Infusion vor Gabe von OATP1B1-Substraten empfohlen.

Impfungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Cabazitaxel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel das Fortpflanzungssystem von männlichen Ratten und Hunden schädigt, es wurde jedoch kein Einfluss auf die männliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der pharmakologischen Aktivität der Taxane, ihrem genotoxischen Potenzial und der Tatsache, dass mehrere Stoffe aus dieser Arzneimittelklas-

se in tierexperimentellen Studien eine Beeinflussung der Fertilität gezeigt haben, können Auswirkungen auf die männliche Fertilität beim Menschen jedoch nicht ausgeschlossen werden.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von JEVTANA in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurde in 3 randomisierten, offenen, kontrollierten Studien (TROPIC, PROSELICA und CARD) bei insgesamt 1.092 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom beurteilt, die mit 25 mg/m² Cabazitaxel einmal alle 3 Wochen behandelt wurden. Die Patienten erhielten im Median 6 bis 7 Zyklen Cabazitaxel.

Die Häufigkeiten aus der gepoolten Analyse dieser 3 Studien sind nachfolgend und in der Tabelle dargestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen in allen Schweregraden waren Anämie (99,0%), Leukopenie (93,0%), Neutropenie (87,9%), Thrombozytopenie (41,1%), Diarrhö (42,1%), Fatigue (25,0%) und Asthenie (15,4%). Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ Grad 3, die in mindestens 5% der Patienten auftraten, waren Neutropenie (73,1%), Leukopenie (59,5%), Anämie (12,0%), febrile Neutropenie (8,0%) und Diarrhö (4,7%).

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in allen 3 Studien (18,3% in TROPIC, 19,5% in PROSELICA und 19,8% in CARD) mit ähnlicher Häufigkeit bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen (> 1,0%), die zum Abbruch der Behandlung mit Cabazitaxel führten, waren Hämaturie, Fatigue und Neutropenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 auf Seite 4 und 5 gemäß der MedDRA-Systemorganklassen-Terminologie und der Häu-

Tabelle 2 – Nebenwirkungen und hämatologische Auffälligkeiten, die bei der Behandlung mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon berichtet wurden, aus einer gepoolten Analyse (n = 1.092)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Schweregrade n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	neutropenische Infektion/Sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	septischer Schock			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Zellulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Harnwegsinfektionen		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenza		22 (2,0)		0
	Zystitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infektionen der oberen Atemwege		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
Candidiasis		11 (1,0)		1 (< 0,1)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^a *	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anämie ^a	1.073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenie ^a	1.008 (93,0)			645 (59,5)
	Thrombozytopenie ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	febrile Neutropenie		87 (8,0)		87 (8,0)
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit			7 (0,6)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehydratation		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykämie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokaliämie			8 (0,7)	2 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit		45 (4,1)		0
	Angst		13 (1,2)		0
	Verwirrheitszustände		12 (1,1)		2 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie		64 (5,9)		0
	Geschmacksstörung		56 (5,1)		0
	periphere Neuropathie		40 (3,7)		2 (0,2)
	periphere sensorische Neuropathie		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropathie			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parästhesie		46 (4,2)		0
	Hypoästhesie		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Schwindelgefühl		63 (5,8)		0
	Kopfschmerzen		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Lethargie		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Augenerkrankungen	Ischialgie			9 (0,8)	1 (< 0,1)
	Konjunktivitis		11 (1,0)		0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	verstärkte Tränensekretion		22 (2,0)		0
	Tinnitus			7 (0,6)	0
Herzkrankungen*	Vertigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Vorhofflimmern		14 (1,3)		5 (0,5)
Gefäßkrankungen	Tachykardie		11 (1,0)		1 (< 0,1)
	Hypotonie		38 (3,5)		5 (0,5)
	tiefe Beinvenenthrombose		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertonie		29 (2,7)		12 (1,1)
	Orthostasesyndrom			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Hitzewallungen		23 (2,1)		1 (< 0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und des Mediastinums	Hitzegefühl			9 (0,8)	0
	Dyspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Husten		79 (7,2)		0
	Schmerzen im Oropharynx		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
Lungenembolie		30 (2,7)		23 (2,1)	

^aBasierend auf Laborwerten.

*Siehe Seite 4 rechts stehenden, detaillierten Abschnitt.

figkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrads dargestellt. Die Schwere der Nebenwirkungen wird gemäß CTCAE 4.0 eingestuft (Grad ≥ 3 = G ≥ 3). Die Häufigkeitsangaben basieren auf allen Schweregraden und sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie und neutropeniebedingte klinische Ereignisse

Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien verminderte (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenien ≥ Grad 3, basierend auf Laborwerten, variierte je nach Einsatz von G-CSF zwischen 44,7 % und 76,7 %, wobei die niedrigste Häufigkeit bei prophylaktischer Anwendung von G-CSF berichtet wurde. In ähnlicher Weise lag die Häufigkeit des Auftretens von febriler Neutropenie ≥ Grad 3 zwischen 3,2 % und 8,6 %.

Neutropenische Komplikationen (einschließlich febriler Neutropenie, neutropenischer Infektion/Sepsis und neutropenischer Kolitis), die in manchen Fällen einen tödlichen Verlauf nahmen, wurden bei Einsatz einer primären Prophylaxe mit G-CSF bei 4,0 % der Patienten berichtet und ansonsten bei 12,8 % der Patienten.

Herzkrankungen und Herzrhythmusstörungen

In der gepoolten Analyse traten kardiale Ereignisse bei 5,5 % der Patienten auf, von denen 1,1 % Herzrhythmusstörungen ≥ Grad 3 aufwiesen. Die Inzidenz von Tachykardien betrug unter Cabazitaxel 1,0 %, davon erreichten weniger als 0,1 % ≥ Grad 3. Die Inzidenz von Vorhofflimmern betrug 1,3 %. Fälle von Herzinsuffizienz mit Herzversagen wurden für 2 Patienten berichtet (0,2 %), davon einer mit tödlichem Verlauf. Kammerflimmern mit Todesfolge wurde bei einem Patienten (0,3 %) und Herzstillstand bei 3 Patienten (0,5 %) berichtet. Keiner der Fälle wurde durch die Prüfarzte auf die Cabazitaxel-Gabe zurückgeführt.

Hämaturie

In der gepoolten Analyse betrug die Häufigkeit von Hämaturie aller Schweregrade 18,8 % bei der Dosis von 25 mg/m² (siehe Abschnitt 5.1). In knapp der Hälfte aller Fälle wurden Störfaktoren wie Krankheitsprogression, die Anwendung medizinischer Instrumente, Infektion oder Behandlung mit Antikoagulanzen/NSAID/Acetylsalicylsäure ermittelt.

Sonstige Auffälligkeiten der Laborwerte

In der gepoolten Analyse betrug die Häufigkeit des Auftretens von Anämien ≥ Grad 3, erhöhten Laborwerten für AST, ALT und Bilirubin 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % bzw. 0,5 %.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Colitis, Enterocolitis, Gastritis, neutropenische Enterocolitis sind beobachtet worden.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Schweregrade n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	460 (42,1)			51 (4,7)
	Übelkeit	347 (31,8)			14 (1,3)
	Erbrechen	207 (19,0)			14 (1,3)
	Obstipation	202 (18,5)			8 (0,7)
	Abdominalschmerz		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsie		53 (4,9)		0
	Schmerzen im Oberbauch		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hämorrhoiden		22 (2,0)		0
	gastroösophageale Refluxkrankheit		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektalblutung		14 (1,3)		4 (0,4)
	Mundtrockenheit		19 (1,7)		2 (0,2)
	Bauch aufgetrieben		14 (1,3)		1 (< 0,1)
Stomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie		80 (7,3)		0
	trockene Haut		23 (2,1)		0
	Erythem			8 (0,7)	0
	Nagelerkrankung			8 (0,7)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	166 (15,2)			24 (2,2)
	Arthralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Schmerz in einer Extremität		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskelspasmen		51 (4,7)		0
	Myalgie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend		34 (3,1)		3 (0,3)
	muskuläre Schwäche		31 (2,8)		1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Flankenschmerz		17 (1,6)		5 (0,5)
	akutes Nierenversagen		21 (1,9)		14 (1,3)
	Nierenversagen			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysurie		52 (4,8)		0
	Nierenkolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hämaturie	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakisurie		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronephrose		25 (2,3)		13 (1,2)
	Harnretention		36 (3,3)		4 (0,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Harninkontinenz		22 (2,0)		0
	Harnleiterobstruktion			8 (0,7)	6 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beckenschmerz		20 (1,8)		5 (0,5)
	Fatigue	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asthenie	227 (20,8)			32 (2,9)
	Fieber		90 (8,2)		5 (0,5)
	peripheres Ödem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Schleimhautentzündung		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Schmerz		36 (3,3)		7 (0,6)
	Brustkorbschmerz		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödem			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Schüttelfrost		12 (1,1)		0
Untersuchungen	Unwohlsein		21 (1,9)		0
	Gewicht erniedrigt		81 (7,4)		0
	Aspartat-Aminotransferase erhöht		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminasen erhöht			7 (0,6)	1 (< 0,1)

Gastrointestinale Hämorrhagie und Perforation, Ileus und intestinale Obstruktion sind ebenso berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege

Fälle von interstitieller Pneumonie/Pneumonitis und interstitieller Lungenerkrankung, manchmal tödlich verlaufend, wurden mit nicht bekannter Häufigkeit beobachtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Zystitis, bedingt durch strahleninduzierte Reaktionen (sog. Radiation-Recall-Phänomen), einschließlich hämorrhagischer Zystitis, wurde gelegentlich beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 4.2.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 1.092 Patienten, die in den Prostatakarzinom-Studien mit 25 mg/m² Cabazitaxel behandelt wurden, waren 755 Patienten 65 Jahre und älter, 238 Patienten davon waren älter als 75 Jahre.

Die folgenden nichthämatologischen Nebenwirkungen wurden mit einer um ≥ 5 % höheren Häufigkeit bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten berichtet: Fatigue (33,5 % vs. 23,7 %), Asthenie (23,7 % vs. 14,2 %), Obstipation (20,4 % vs. 14,2 %) bzw. Dyspnoe (10,3 % vs. 5,6 %). Neutropenie (90,9 % vs. 81,2 %) und Thrombozytopenie (48,8 % vs. 36,1 %) waren ebenfalls um 5 % erhöht bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten. Für Neutropenie und febrile Neutropenie ≥ Grad 3 wurde der größte Unterschied in der Häufigkeit zwischen beiden Altersgruppen berichtet (14 % bzw. 4 % höher bei Patienten ≥ 65 Jahre im Vergleich zu Patienten < 65 Jahre) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldungen des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für Cabazitaxel bekannt. Die zu erwartenden Komplikationen bei einer Überdosierung würden in einer Verstär-

kung der Nebenwirkungen, z. B. der Knochenmarksuppression und der gastrointestinalen Störungen, bestehen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Taxane, ATC-Code: L01CD04.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von JEVTANA in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurde in einer randomisierten, offenen, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie (Studie EFC6193) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt waren, beurteilt.

Die Gesamtüberlebenszeit war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie.

Sekundäre Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival* [PFS], definiert als Zeitspanne zwischen der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Tumorprogression, Anstieg des prostataspezifischen Antigens [PSA], Schmerzprogression oder Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat), Tumoransprechraten, wobei die Beurteilung des Ansprechens solider Tumore nach den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST]-Kriterien erfolgte, PSA-Progression (definiert als ein $\geq 25\%$ iger oder $> 50\%$ iger Anstieg bei PSA-Non-Respondern bzw. PSA-Respondern), Ansprechen des PSA (ein Abfall des Serum-PSA-Spiegels um mindestens 50%), Schmerzprogression (bewertet mittels der Schmerzskala *Present Pain Intensity* [PPI] mit einem Fragebogen nach McGill-Melzack und einem Analgetika-Score [AS]) und Schmerzansprechen (definiert als Reduk-

tion des PPI um mindestens 2 Punkte im Vergleich zum medianen Ausgangswert und gleichzeitig kein Anstieg des AS oder Reduktion des Analgetikaverbrauchs um $\geq 50\%$ im Vergleich zum durchschnittlichen Ausgangswert des AS und gleichzeitig kein Anstieg des Schmerzes).

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

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

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

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

Die mediane Zyklenanzahl betrug 6 in der JEVTANA-Gruppe und 4 in der Mitoxantron-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die die Studienbehandlung beendet haben (10 Zy-

klen), betrug 29,4% in der JEVTANA-Gruppe und 13,5% in der Vergleichsgruppe.

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

Eine Subgruppe von 59 Patienten hatte vorher eine kumulative Dosis von $< 225 \text{ mg/m}^2$ Docetaxel erhalten (29 Patienten im JEVTANA-Behandlungsarm, 30 Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm). In dieser Patientengruppe gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit (HR [95% CI] 0,96 [0,49–1,86]).

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

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

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

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

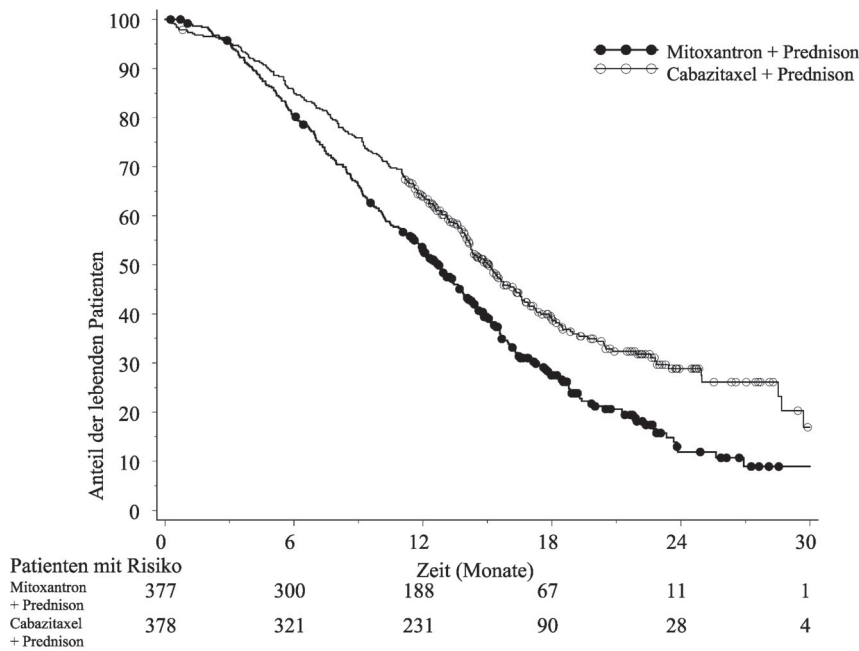
In einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zur Nichtunterlegenheit (Studie EFC11785) erhielten 1.200 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt worden waren, randomisiert Cabazitaxel in einer Dosis von 25 mg/m² (n = 602) oder 20 mg/m² (n = 598). Die Gesamtüberlebenszeit war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie.

Tabelle 3 – Wirksamkeit von JEVTANA in der Studie EFC6193 bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

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

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

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtüberlebenszeit (EFC6193)



Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Cabazitaxel 20 mg/m² im Vergleich zu 25 mg/m² (siehe Tabelle 4). Ein statistisch signifikant höherer Anteil ($p < 0,001$) der Patienten in der Gruppe mit 25 mg/m² (42,9%) als in der Gruppe mit 20 mg/m² (29,5%) zeigte ein Ansprechen des PSA. Bei Patienten mit 20 mg/m² wurde im Vergleich zu Patienten mit 25 mg/m² ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine PSA-Progression beobachtet (HR 1,195; 95% CI: 1,025–1,393). Im Hinblick auf die anderen sekundären Endpunkte (PFS, Tumor- und Schmerzansprechen, Tumor- und Schmerzprogression sowie vier Subkategorien von FACT-P) zeigte sich kein statistischer Unterschied.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 8.

Das in der Studie EFC11785 für Cabazitaxel 25 mg/m² beobachtete Sicherheitsprofil war qualitativ und quantitativ mit dem in der Studie EFC6193 beobachteten Profil vergleichbar. Die Studie EFC11785 belegte ein besseres Sicherheitsprofil für die Cabazitaxel-Dosis von 20 mg/m².

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8.

In einer prospektiven, multinationalen, randomisierten, aktiv kontrollierten und offenen Phase-IV-Studie (LPS14201/CARD-Studie) wurden 255 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor in beliebiger Reihenfolge ein Docetaxel-basiertes Therapieschema und einen Androgenrezeptor-(AR)-gerichteten Wirkstoff (Abirateron oder Enzalutamid, mit Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn) erhielten, auf eine Behandlung mit 25 mg/m² Cabazitaxel alle 3 Wochen in Kombination mit täglich 10 mg Prednison/Prednisolon ($n = 129$) oder eine Behandlung mit AR-gerichtetem Wirkstoff (1000 mg Abirateron einmal täglich in Kombination mit zweimal täglich 5 mg Prednison/Prednisolon oder einmal täglich 160 mg

Enzalutamid) ($n = 126$) randomisiert. Das von der Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) definierte radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) war der primäre Endpunkt. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die PSA- und die Tumoransprechrate.

Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Vor Behandlungsbeginn betrug das Alter im Median 70 Jahre, 95% der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0–1 und der mediane Gleason-Score betrug 8. Bei 61% der Patienten handelte es sich bei der Vorbehandlung um einen AR-gerichteten Wirkstoff nach einer Docetaxel-basierten Behandlung.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: rPFS war mit JEVTANA im Vergleich zu den AR-gerichteten Wirkstoffen signifikant länger (8,0 Monate vs. 3,7 Monate), wobei das Risiko einer radiographischen Progression im Vergleich zu AR-gerichteten Wirkstoffen um 46% verringert war (siehe Tabelle 6 und Abbildung 2 auf Seite 9).

Geplante Subgruppenanalysen für rPFS, basierend auf Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, ergaben eine Hazard Ratio von 0,61 (95% CI: 0,39–0,96) bei Patienten, die zuvor einen AR-gerichteten Wirkstoff gefolgt von Docetaxel erhalten hatten, und eine Hazard Ratio von 0,48 (95% CI: 0,32–0,70) bei Patienten, die zuvor Docetaxel gefolgt von einem AR-gerichteten Wirkstoff erhalten hatten.

JEVTANA zeigte sich den AR-gerichteten Komparatoren für jeden der zum Signifikanzniveau getesteten sekundären Hauptendpunkte einschließlich des Gesamtüberlebens statistisch überlegen (13,6 Monate im JEVTANA-Arm vs. 11,0 Monate im AR-gerichteten Wirkstoffarm; HR 0,64; 95% CI: 0,46–0,89; $p = 0,008$), progressionsfreies Überleben (4,4 Monate im JEVTANA-Arm vs. 2,7 Monate im AR-ge-

richteten Wirkstoffarm; HR 0,52; 95% CI: 0,40–0,68), bestätigte PSA-Ansprechrates (36,3% im JEVTANA-Arm vs. 14,3% im AR-gerichteten Wirkstoffarm, $p = 0,0003$) und höchste Tumoransprechrate (36,5% im JEVTANA-Arm vs. 11,5% im AR-gerichteten Wirkstoffarm, $p = 0,004$).

Das in der CARD-Studie beobachtete Sicherheitsprofil von 25 mg/m² Cabazitaxel stimmte insgesamt mit dem in den TROPIC- und PROSELICA-Studien beobachteten überein (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 betrug 53,2% im JEVTANA-Arm vs. 46,0% im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse \geq Grad 3 betrug 31,7% im JEVTANA-Arm vs. 37,1% im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Der Anteil an Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse dauerhaft abbrachen, betrug 19,8% im JEVTANA-Arm vs. 8,1% im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Der Anteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte, betrug 5,6% im JEVTANA-Arm vs. 10,5% im AR-gerichteten Wirkstoffarm.

Kinder und Jugendliche

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

JEVTANA wurde in einer offenen, multizentrischen Phase-1/2-Studie mit insgesamt 39 Kindern und Jugendlichen (im Alter zwischen 4 und 18 Jahren im Phase-1-Teil der Studie und zwischen 3 und 16 Jahren im Phase-2-Teil der Studie) untersucht. Im Phase-2-Teil konnte bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem diffusen intrinsischen Ponsgliom (DIPG) und hochgradigem Gliom (HGG), die mit 30 mg/m² Cabazitaxel als Monotherapie behandelt wurden, keine Wirksamkeit nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

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

Tabelle 4 – Gesamtüberlebenszeit in der Studie EFC11785 im Behandlungsarm Cabazitaxel 25 mg/m² im Vergleich zum Behandlungsarm Cabazitaxel 20 mg/m² (Intent-to-treat-Analyse) – Primärer Wirksamkeitsendpunkt

	CBZ20 + PRED n = 598	CBZ25 + PRED n = 602
Gesamtüberlebenszeit		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 % CI)	13,4 (12,19 – 14,88)	14,5 (13,47 – 15,28)
Hazard Ratio ^a		
versus CBZ25 + PRED	1,024	–
98,89 % UCI einseitig	1,184	–
95 % LCI einseitig	0,922	–

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m², PRED = Prednison/Prednisolon

CI = Konfidenzintervall, LCI = Untere Grenze des Konfidenzintervalls, UCI = Obere Grenze des Konfidenzintervalls

a Hazard Ratio, geschätzt nach einem Cox-Regressionsmodell mit proportionalen Hazards. Eine Hazard Ratio < 1 gibt ein niedrigeres Risiko für Cabazitaxel 20 mg/m² im Vergleich zu 25 mg/m² an.

Tabelle 5 – Zusammenfassung der Sicherheitsdaten im Behandlungsarm Cabazitaxel 25 mg/m² im Vergleich zum Behandlungsarm Cabazitaxel 20 mg/m² in der Studie EFC11785

	CBZ20 + PRED n = 580	CBZ25 + PRED n = 595
Mediane Anzahl der Zyklen/ mediane Behandlungsdauer	6/18 Wochen	7/21 Wochen
Anzahl der Patienten mit Dosisreduktion n (%)	Von 20 auf 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) Von 15 auf 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	Von 25 auf 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) Von 20 auf 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) Von 15 auf 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Nebenwirkungen aller Schweregrade^a (%)		
Diarrhö	30,7	39,8
Übelkeit	24,5	32,1
Fatigue	24,7	27,1
Hämaturie	14,1	20,8
Asthenie	15,3	19,7
Appetit vermindert	13,1	18,5
Erbrechen	14,5	18,2
Obstipation	17,6	18,0
Rückenschmerzen	11,0	13,9
Klinisch relevante Neutropenie	3,1	10,9
Harnwegsinfektion	6,9	10,8
Periphere sensorische Neuropathie	6,6	10,6
Geschmacksstörung	7,1	10,6
Nebenwirkungen Grad ≥ 3^b (%)		
Klinisch relevante Neutropenie	2,4	9,6
Febrile Neutropenie	2,1	9,2
Hämatologische Auffälligkeiten^c (%)		
Neutropenie Grad ≥ 3	41,8	73,3
Anämie Grad ≥ 3	9,9	13,7
Thrombozytopenie Grad ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m², PRED = Prednison/Prednisolon

a Nebenwirkungen aller Schweregrade mit einer Häufigkeit > 10 %

b Nebenwirkungen Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit > 5 %

c Basierend auf Laborwerten

Verteilung

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

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

Biotransformation

Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert (> 95 %), hauptsächlich durch das CYP3A-Isoenzym (zu 80 % bis 90 %). Cabazitaxel ist die vorwiegend in humanem Plasma zirkulierende Komponente. Im Plasma wurden sieben Metaboliten gefunden (einschließlich der 3 aktiven Metaboliten, die durch O-Demethylierung entstehen), wobei der Hauptmetabolit 5 % der Cabazitaxel-Exposition ausmacht. Ungefähr 20 Cabazitaxel-Metaboliten werden beim Menschen im Urin und in den Fäzes ausgeschieden.

Basierend auf *In-vitro*-Studien besteht das potenzielle Risiko, dass Cabazitaxel in klinisch relevanten Konzentrationen den Abbau von Arzneimitteln hemmt, die vorwiegend Substrate von CYP3A sind. Jedoch hat eine klinische Studie gezeigt, dass Cabazitaxel (25 mg/m², gegeben als eine einzelne Infusion über eine Stunde) nicht den Plasmaspiegel von Midazolam, einem Testsubstrat für CYP3A, verändert. Deshalb wird bei der gleichzeitigen Gabe von CYP3A-Substraten und Cabazitaxel in therapeutischen Dosen keine klinische Beeinflussung erwartet.

Es besteht kein potenzielles Risiko der Hemmung des Abbaus von Arzneimitteln, die hauptsächlich Substrate anderer CYP-Enzyme sind (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 und 2D6), noch besteht ein potenzielles Risiko, dass Cabazitaxel den Abbau von Arzneimitteln induziert, die Substrate von CYP1A, CYP2C9 und CYP3A sind. Cabazitaxel bewirkte *in vitro* keine Hemmung des hauptsächlichsten Biotransformationswegs von Warfarin in 7-Hydroxywarfarin, der über CYP2C9 vermittelt wird. Daher sind *in vivo* keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Cabazitaxel und Warfarin zu erwarten.

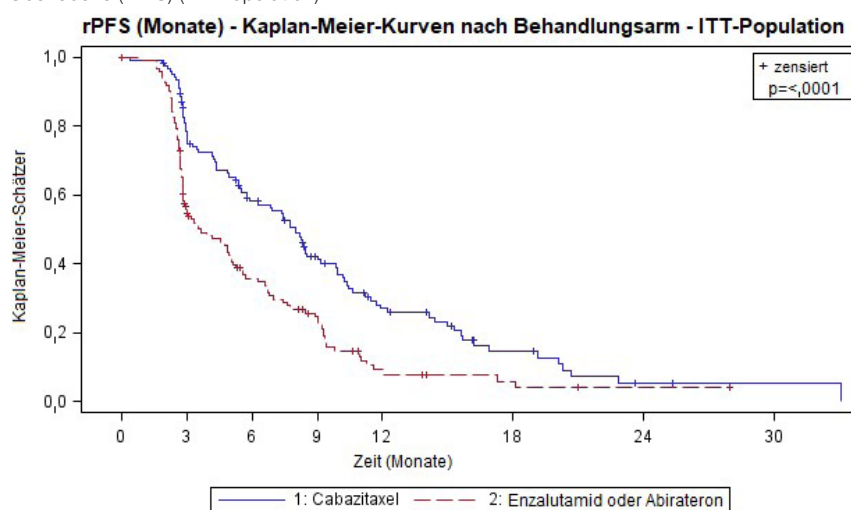
Cabazitaxel bewirkte *in vitro* keine Hemmung der *Multidrug-Resistance*-Proteine (MRP) MRP1 und MRP2 oder organischer Kationen-Transporter (OCT1). Cabazitaxel hemmt den Transport von P-Glycoprotein (Pgp) (Digoxin, Vinblastin), des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (*Breast-Cancer-Resistant-Protein*, BCRP) (Methotrexat) und organische Anionen-transportierende Polypeptide OATP1B3 (CCK8) bei Konzentrationen von mindestens dem 15-Fachen der unter klinischen Bedingungen beobachteten Konzentration, während es den Transport von OATP1B1 (Estradiol-17β-glucuronid) bereits bei dem 5-Fachen der unter klinischen Bedingungen beobachteten Konzentration hemmt. Daher ist *in vivo* das Risiko einer Interaktion mit MRP-, OCT1-, Pgp-,

Tabelle 6 – Wirksamkeit von JEVTANA in der CARD-Studie bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*Intent-to-treat*-Analyse) – radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)

	JEVTANA + Prednison/Prednisolon + G-CSF n = 129	AR-gerichtete Wirkstoffe: Abirateron + Prednison/Prednisolon oder Enzalutamid n = 126
Anzahl der Ereignisse am Stichtag (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Medianes rPFS (Monate) (95% CI)	8,0 (5,7–9,2)	3,7 (2,8–5,1)
Hazard Ratio (HR) (95% CI)		0,54 (0,40–0,73)
p-Wert ¹		< 0,0001

¹Stratifizierter Log-Rank-Test, Signifikanzniveau = 0,05

Abbildung 2 – Primärer Endpunkt: Kaplan-Meier-Plot des radiographisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) (ITT-Population)



Patienten mit Risiko

1	129	91	64	41	23	9	2	1
2	126	61	36	22	7	3	1	0

Kreuze zeigen zensierte Daten an.

BCRP- und OATP1B3-Substraten bei einer Dosis von 25 mg/m² unwahrscheinlich. Das Risiko einer Interaktion mit OATP1B1-Transportern ist möglich, insbesondere während der Dauer der Infusion (1 Stunde) und bis zu 20 Minuten nach dem Ende der Infusion (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei 70 Patienten im

Alter von 65 Jahren und älter (57 zwischen 65 bis 75 Jahren und 13 Patienten älter als 75 Jahre) wurde kein Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von JEVTANA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Cabazitaxel wird hauptsächlich in hepatisch metabolisierter Form ausgeschieden. Eine konkrete Studie mit 43 Krebspatienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel durch leicht (Gesamt-Bilirubin > 1 bis ≤ 1,5-fache ULN oder AST > 1,5-fache ULN) oder mäßig (Gesamt-Bilirubin > 1,5 bis ≤ 3,0-fache ULN) eingeschränkte Leberfunktion. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) betrug jeweils 20 beziehungsweise 15 mg/m².

Bei 3 Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 3-fache ULN) wurde eine Abnahme der Clearance um 39% im Vergleich zu Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion beobachtet, was auf eine gewisse Beeinflussung der

Pharmakokinetik von Cabazitaxel durch eine schwer eingeschränkte Leberfunktion hindeutet. Die MTD von Cabazitaxel bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht nachgewiesen.

Auf der Grundlage von Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sollte die Dosis von Cabazitaxel bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). JEVTANA ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cabazitaxel wird nur in sehr geringen Mengen über die Nieren ausgeschieden (2,3% der Dosis). Eine populationspharmakokinetische Analyse an 170 Patienten, die 14 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) und 59 Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) einschloss, zeigte jedoch, dass eine leichte bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel hatte. Dies wurde durch eine konkrete vergleichende pharmakokinetische Studie bei Patienten mit solidem Krebs mit normaler Nierenfunktion (8 Patienten), mittlerer (8 Patienten) und schwerer (9 Patienten) Nierenfunktionsstörung, die mehrere Zyklen bis zu 25 mg/m² Cabazitaxel als einzelne intravenöse Infusion erhielten, bestätigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Karzinogenität mit Cabazitaxel durchgeführt.

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

auch bei Arzneimitteln mit der gleichen pharmakologischen Aktivität beobachtet.

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Konzentrat

Polysorbat 80
Citronensäure

Lösungsmittel

Ethanol 96 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Nach dem Öffnen

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

Nach der initialen Verdünnung des Konzentrates mit dem Lösungsmittel

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

Nach endgültiger Verdünnung im Infusionsbeutel/-flasche

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Öffnen und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

- Konzentrat: 1,5 ml Konzentrat in einer 15-ml-Klarglas-Durchstechflasche (Typ I), verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, der mit einer Aluminiumkappe mit einem hellgrünen *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist. Jede Durchstechflasche enthält 60 mg Cabazitaxel pro 1,5 ml Nominalvolumen (Füllvolumen von 73,2 mg Cabazitaxel/1,83 ml). Das Füllvolumen wurde in der Entwicklung von J EVTANA bestimmt, um Flüssigkeitsverluste während der Zubereitung des Premixes auszugleichen. Diese Überfüllung sichert, dass nach der Verdünnung mit dem **gesamten** Inhalt des beigefügten Lösungsmittels für J EVTANA minimal ein Volumen von 6 ml mit einem Gehalt von 10 mg/ml J EVTANA entnehmbar ist, welches dem deklarierten Gehalt von 60 mg pro Durchstechflasche entspricht.
- Lösungsmittel: 4,5 ml Lösungsmittel in einer 15-ml-Klarglas-Durchstechflasche (Typ I), verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, der mit einer goldfarbenen Aluminiumkappe mit einem farblosen *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist. Jede Durchstech-

flasche enthält 4,5 ml Nominalvolumen (Füllvolumen: 5,67 ml). Dieses Füllvolumen wurde in der Entwicklung von J EVTANA bestimmt und die Überfüllung sichert nach Hinzufügen des **gesamten** Inhalts der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel zur Durchstechflasche mit J EVTANA 60 mg Konzentrat eine Konzentration des Premixes von 10 mg/ml J EVTANA.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

J EVTANA sollte nur von im Umgang mit Zytostatika erfahrener Personal zubereitet und angewendet werden. Schwangeres Personal darf nicht mit dem Arzneimittel umgehen. Wie auch bei jeder anderen zytostatischen Substanz müssen beim Umgang mit und der Zubereitung von J EVTANA-Lösungen Vorsichtsmaßnahmen wie die Verwendung geschlossener Systeme (*containment*-Transfersysteme) und einer Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) sowie die Einhaltung von Verfahrensanweisungen zur Zubereitung beachtet werden. Bei Kontamination der Haut zu irgendeinem Zeitpunkt beim Umgang mit J EVTANA muss diese umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut muss sofort mit viel Wasser gespült werden.

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

Lesen Sie vor dem Mischen und Verdünnen diesen **GESAMTEN** Abschnitt sorgfältig durch. J EVTANA erfordert **ZWEI** Verdünnungen vor der Anwendung. Folgen Sie den nachstehenden Anweisungen für die Zubereitung.

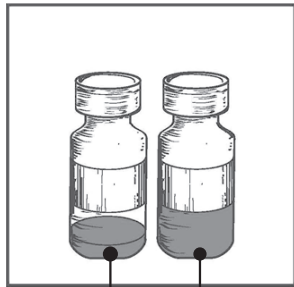
Hinweis: Sowohl die Durchstechflasche mit J EVTANA 60 mg/1,5 ml Konzentrat (Füllvolumen: 73,2 mg Cabazitaxel/1,83 ml) als auch die Durchstechflasche mit Lösungsmittel (Füllvolumen: 5,67 ml) enthalten eine Überfüllung, um einen Flüssigkeitsverlust während der Zubereitung zu kompensieren. Diese Überfüllung gewährleistet, dass sich nach Verdünnung mit dem **GESAMTEN** Inhalt des beigefügten Lösungsmittels eine Lösung ergibt, die 10 mg/ml Cabazitaxel enthält.

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

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

Schritt 1.1

Prüfen Sie die Konzentrat-Durchstechflasche und das beigefügte Lösungsmittel. Das Konzentrat und das Lösungsmittel sollten eine klare Lösung sein.

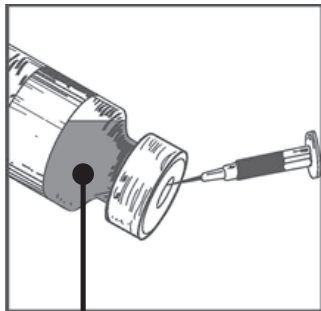


Konzentrat-Durchstechflasche
60 mg/1,5 ml

Lösungsmittel-Durchstechflasche

Schritt 1.2

Entnehmen Sie unter aseptischen Bedingungen den **gesamten** Inhalt des beigefügten Lösungsmittels mittels einer mit einer Nadel ausgestatteten Spritze, indem Sie die Durchstechflasche leicht kippen.



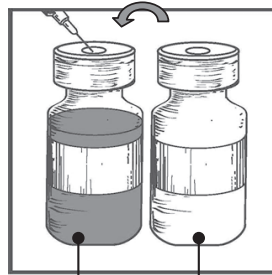
Lösungsmittel-Durchstechflasche

Schritt 1.3

Injizieren Sie den **gesamten** Inhalt in die dazugehörige Konzentrat-Durchstechflasche.

Um eine Schaumbildung bei Injektion des Lösungsmittels so weit wie möglich zu begrenzen, führen Sie die Nadel an die Innenseite der Konzentrat-Durchstechflasche und injizieren Sie langsam.

Nach der Rekonstitution enthält die entstandene Lösung 10 mg/ml Cabazitaxel.

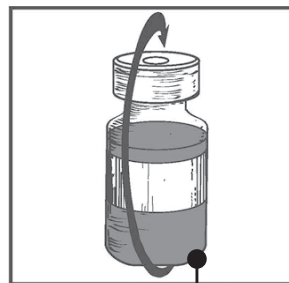


Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung
10 mg/ml

Lösungsmittel-Durchstechflasche

Schritt 1.4

Entfernen Sie Spritze und Nadel und mischen Sie vorsichtig per Hand durch mehrmaliges Hin-und-her-Kippen, bis Sie eine klare und homogene Lösung erhalten. Dies kann ca. 45 Sekunden dauern.

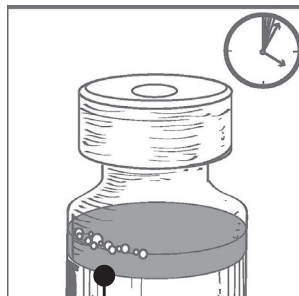


Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung
10 mg/ml

Schritt 1.5

Lassen Sie diese Lösung für ca. 5 Minuten stehen und überprüfen Sie dann, dass die Lösung homogen und klar ist.

Es ist normal, dass auch nach dieser Zeitspanne Schaum bestehen bleibt.



Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung
10 mg/ml

Diese zubereitete Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung enthält 10 mg/ml Cabazitaxel (mindestens 6 ml entnehmbares Volumen). Die zweite Verdünnung sollte sofort (innerhalb 1 Stunde), wie in Schritt 2 beschrieben, erfolgen.

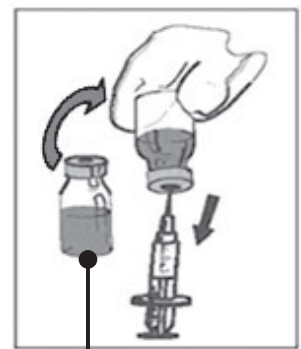
Um die erforderliche Dosis zu erhalten, kann mehr als eine Durchstechflasche mit der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung nötig sein.

Schritt 2: Zweite (endgültige) Verdünnung zur Infusion

Schritt 2.1

Entnehmen Sie unter aseptischen Bedingungen das entsprechende Volumen der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung (10 mg/ml Cabazitaxel) mit einer graduierten Spritze, die mit einer Nadel ausgestattet ist. Beispielsweise benötigen Sie bei einer Dosis von 45 mg JEVTANA 4,5 ml der gemäß Schritt 1 zubereiteten Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung.

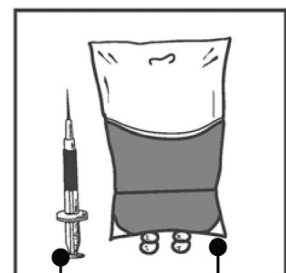
Da nach Herstellung der Lösung gemäß Schritt 1 an der Wand der Durchstechflasche dieser Lösung Schaum vorhanden sein kann, sollte die Nadel der Spritze bei der Entnahme vorzugsweise in der Mitte platziert werden.



Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung
10 mg/ml

Schritt 2.2

Injizieren Sie die Lösung in ein PVC-freies Infusionsbehältnis mit entweder 5%iger Glucoselösung oder isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion. Die Konzentration der Infusionslösung sollte zwischen 0,10 mg/ml und 0,26 mg/ml liegen.

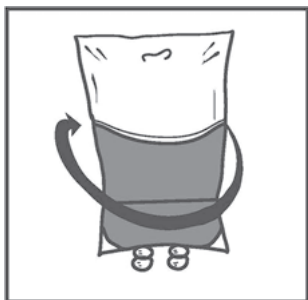


Benötigte Menge an Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung

5%ige Glucoselösung oder isotonische Natriumchloridlösung zur Infusion

Schritt 2.3

Entfernen Sie die Spritze und mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.



Schritt 2.4

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



Die Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Die Aufbewahrungsdauer der gebrauchsfertigen Lösung kann jedoch unter bestimmten Bedingungen, die im Abschnitt 6.3 beschrieben sind, auch länger sein. Es wird während der Gabe die Verwendung eines *In-Line*-Filters mit einer nominalen Porengröße von 0,22 Mikrometer empfohlen (auch bezeichnet als 0,2 Mikrometer).

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

JEVTANA darf nicht mit anderen als den genannten Arzneimitteln gemischt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/676/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. März 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

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

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 04 36 996

Telefon aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt