

FACHKURZINFORMATION

Diese Fachkurzinformation beinhaltet nicht alle Angaben, die für eine sichere und wirksame Anwendung von JEVTANA erforderlich sind. Siehe die vollständige Fachinformation zu JEVTANA.

JEVTANA (Cabazitaxel) Injektion, 60 mg/1,5 ml,
nur zur intravenösen Infusion
Erstzulassung in USA: 2010

WARNUNG

Vollständige besonders hervorgehobene Warnhinweise siehe die vollständige Fachinformation.

- Es liegen Berichte zu neutropeniebedingten Todesfällen vor. Zur Überwachung der Neutropenie Blutbild in kurzen Abständen kontrollieren. JEVTANA darf nicht verabreicht werden, wenn die Neutrophilenzahl ≤ 1.500 Zellen/mm³ beträgt. (2.2)(4)
- Es kann zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, insbesondere zu generalisiertem Hautausschlag/Erythem, Hypotonie und Bronchospasmus. JEVTANA sofort absetzen, wenn schwere Reaktionen auftreten und eine entsprechende Behandlung einleiten. (2.3)(5.2)
- Kontraindiziert bei Anamnese mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf JEVTANA oder Arzneimittel in Formulierungen, die Polysorbat 80 enthalten. (4)

INDIKATIONEN UND ANWENDUNG

JEVTANA ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, der in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastatischem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind, angezeigt ist. (1)

DOSIERUNG UND VERABREICHUNG

Empfohlene Dosis: JEVTANA 25 mg/m² wird alle drei Wochen als einstündige intravenöse Infusion in Kombination mit oralem Prednison (10 mg täglich während der Behandlung mit JEVTANA) verabreicht. (2.1)

- JEVTANA muss vor der Verabreichung **zweimal** verdünnt werden (2.5).
- Den **gesamten** Inhalt des beigegepackten Lösungsmittels verwenden, um eine Konzentration von 10 mg/ml JEVTANA zu erhalten. (2.5)
- Kein Infusionsmaterial aus PVC verwenden. (2.5)
- **Schema der medikamentösen Vorbehandlung:** 30 Minuten vor jeder Gabe von JEVTANA Folgendes verabreichen:
 - Antihistaminikum (Dexchlorpheniramin 5 mg oder Diphenhydramin 25 mg oder gleichwertiges Antihistaminikum)
 - Kortikosteroid (Dexamethason 8 mg oder gleichwertiges Steroid)
 - H₂-Antagonist (Ranitidin 50 mg oder gleichwertigen H₂-Antagonisten)(2.3) Antiemetische Prophylaxe (oral oder intravenös) nach Bedarf empfehlenswert. (2.3)
- **Dosierungsänderungen:** siehe die vollständige Fachinformation. (2.2)

DARREICHUNGSFORMEN UND -STÄRKEN

- Einmal-Durchstechflasche 60 mg/1,5 ml mit Lösungsmittel (5,7 ml) für JEVTANA (3)

GEGENANZEIGEN

- Neutrophilenzahl $\leq 1.500/\text{mm}^3$ (2.2)(4)
- Anamnese mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf JEVTANA oder Polysorbat 80 (4)

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Neutropenie, febrile Neutropenie: Neutropeniebedingte Todesfälle wurden berichtet. Blutbild in kurzen Abständen kontrollieren, um zu entscheiden, ob mit der Verabreichung von G-CSF begonnen werden soll und/oder eine Dosisänderung erforderlich ist. Bei Patienten mit klinischen Hochrisikofaktoren sollte eine primäre Prophylaxe mit G-CSF in Erwägung gezogen werden. (2.2)(4)(5.1)
- Überempfindlichkeit: Es können schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und H₂-Antagonisten durchführen. Infusion sofort absetzen, falls eine Überempfindlichkeit bemerkt wird und entsprechende Behandlung einleiten. (4)(5.2)
- Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe): Todesfälle aufgrund von Diarrhoe wurden berichtet. Rehydrieren und nach Bedarf mit Antiemetika und Antidiarrhoika behandeln. Bei Diarrhoe \geq Grad 3 sollte die Dosis geändert werden. (2.2)(5.3)
- Nierenversagen, einschließlich tödlichen Ausganges, wurde berichtet. Ursache herausfinden und aggressive Behandlung einleiten. (5.4)
- Ältere Patienten: Ein nicht durch den Krankheitsfortschritt bedingter tödlicher Ausgang war bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger ebenso wie das Auftreten bestimmter unerwünschter Wirkungen, insbesondere von Neutropenie und febriler Neutropenie. Engmaschige Überwachung erforderlich (5.5)(6)(8.5).
- Leberfunktionsstörungen: Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion waren von der randomisierten klinischen Studie ausgeschlossen. Leberfunktionsstörungen führen wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Konzentration von Cabazitaxel. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten JEVTANA nicht erhalten. (5.6)(8.7)
- JEVTANA kann nach Verabreichung an Schwangere zur Schädigung des Fetus führen. (5.7)(8.1)

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Die häufigsten ($\geq 10\%$) unerwünschten Wirkungen aller Schweregrade sind Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Asthenie, Abdominalschmerzen, Hämaturie, Rückenschmerzen, Anorexie, periphere Neuropathie, Fieber, Dyspnoe, Dysgeusie, Husten, Arthralgie und Alopezie. (6)

Meldungen VERMUTETER UNERWÜNSCHTER WIRKUNGEN bitte an sanofi-aventis U.S. LLC unter +1-800-633-1610 oder an die FDA unter +1-800-FDA-1088 oder auf www.fda.gov/medwatch.

WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

- Bei Patienten, die gleichzeitig mit CYP3A induzierenden oder inhibierenden Arzneimitteln behandelt werden, ist Vorsicht geboten. (7)

INFORMATION ZUR PATIENTENBERATUNG und von der FDA genehmigte Gebrauchsinformation für Patienten siehe Abschnitt 17.

Überarbeitung: 06/2010

VOLLSTÄNDIGE FACHINFORMATION: INHALT*

WARNUNG

1 INDIKATIONEN UND ANWENDUNG

2 DOSIERUNG UND VERABREICHUNG

- 2.1 Allgemeine Angaben zur Verabreichung
- 2.2 Dosisänderungen
- 2.3 Medikamentöse Vorbehandlung
- 2.4 Vorsichtsmaßnahmen bei der Verabreichung
- 2.5 Hinweise zur Zubereitung
- 2.6 Verabreichung

3 DARREICHUNGSFORMEN UND -STÄRKEN

4 GEGENANZEIGEN

5 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- 5.1 Neutropenie

- 5.2 Überempfindlichkeitsreaktionen

- 5.3 Gastrointestinale Symptome

- 5.4 Nierenversagen

- 5.5 Ältere Patienten

- 5.6 Leberfunktionsstörung

- 5.7 Schwangerschaft

6 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

- 6.1 Erfahrung aus klinischen Studien

7 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

- 7.1 Arzneimittel, die zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Cabazitaxel führen können

- 7.2 Arzneimittel, die zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Cabazitaxel führen können

8 ANWENDUNG BEI BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

- 8.1 Schwangerschaft

- 8.3 Stillzeit

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

- 8.4 Anwendung bei pädiatrischen Patienten
- 8.5 Anwendung bei geriatrischen Patienten
- 8.6 Nierenfunktionsstörungen
- 8.7 Leberfunktionsstörungen

10 ÜBERDOSIERUNG

11 BESCHREIBUNG DES ARZNEIMITTELS

12. KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

- 12.1 Wirkmechanismus
- 12.2 Pharmakodynamik
- 12.3 Pharmakokinetik

13 NICHTLINISCHE TOXIKOLOGIE

- 13.1 Karzinogenese, Mutagenese und Reproduktionstoxizität

14. KLINISCHE STUDIEN

15 LITERATUR

16 HANDELSFORM/AUFBEWAHRUNG UND HANDHABUNG

- 16.1 Handelsform
- 16.2 Aufbewahrung
- 16.3 Handhabung und Entsorgung

17 INFORMATION ZUR PATIENTENBERATUNG

*Nicht in der vollständigen Fachinformation enthaltene Abschnitte oder Unterabschnitte sind nicht aufgeführt.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

WARNUNG

Es liegen Berichte zu neutropeniebedingten Todesfällen vor. Zur Überwachung des Auftretens einer Neutropenie sollten bei allen Patienten, die JEV TANA erhalten, in kurzen Abständen Blutbildkontrollen durchgeführt werden. JEV TANA darf nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von ≤ 1.500 Zellen/mm³ verabreicht werden.

Es kann zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, insbesondere zu generalisiertem Hautausschlag/Erythem, Hypotonie und Bronchospasmus. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern den sofortigen Abbruch der JEV TANA-Infusion und die Einleitung einer entsprechenden Behandlung *[siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.2)]*. Patienten sollten eine medikamentöse Vorbehandlung erhalten *[siehe Dosierung und Verabreichung (2.3)]*. JEV TANA darf nicht bei Patienten mit einer Anamnese schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf JEV TANA oder andere Arzneimittel in Formulierungen, die Polysorbat 80 enthalten, verabreicht werden *[siehe Gegenanzeigen (4)]*.

1 INDIKATIONEN UND ANWENDUNG

JEV TANA[®] ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, der in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastatischem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind, angezeigt ist.

2 DOSIERUNG UND VERABREICHUNG

2.1 Allgemeine Angaben zur Verabreichung

- Die individuelle Dosierung von JEV TANA wird nach der Körperoberfläche (KOF) berechnet und beträgt 25 mg/m². JEV TANA wird als einstündige intravenöse Infusion alle drei Wochen in Kombination mit oralem Prednison (10 mg täglich während der Behandlung mit JEV TANA) verabreicht.
- Vor der Therapie mit JEV TANA wird eine medikamentöse Vorbehandlung empfohlen *[siehe Dosierung und Verabreichung (2.3)]*.
- Die Behandlung mit JEV TANA sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten, in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes erfolgen. Eine entsprechende Behandlung von Komplikationen ist nur möglich, wenn geeignete diagnostische und Therapieeinrichtungen jederzeit verfügbar sind.
- JEV TANA Injektion in Einmal-Durchstechflaschen muss vor Verabreichung zweimal verdünnt werden *[siehe Dosierung und Verabreichung (2.5)]*.
- Keine PVC-Infusionsbehälter und Infusionsbestecke aus Polyurethan zur Zubereitung und Verabreichung von JEV TANA-Infusionslösung verwenden *[siehe Dosierung und Verabreichung (2.5)]*.
- Zum Ausgleich für einen Flüssigkeitsverlust während der Zubereitung enthalten sowohl die Durchstechflasche mit JEV TANA Injektion als auch die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel eine Überfüllung.

2.2 Dosisänderungen

Bei Auftreten folgender unerwünschter Wirkungen sollte die Dosis von JEV TANA auf 20 mg/m² reduziert werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisänderungen im Fall unerwünschter Wirkungen bei mit JEV TANA behandelten Patienten

Toxizität	Dosisänderungen
Länger anhaltende Neutropenie \geq Grad 3 (länger als 1 Woche) trotz entsprechender Behandlung einschließlich G-CSF	Behandlung bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von > 1.500 Zellen/mm ³ aufschieben, dann Dosis von JEV TANA auf 20 mg/m ² reduzieren. G-CSF zur Sekundärprophylaxe verabreichen.
Febrile Neutropenie	Behandlung bis zum Erreichen einer Verbesserung oder einer Normalisierung und einer Neutrophilenzahl von > 1.500 Zellen/mm ³ aufschieben, dann Dosis von JEV TANA auf 20 mg/m ² reduzieren. G-CSF zur Sekundärprophylaxe verabreichen.
Diarrhoe \geq Grad 3 oder anhaltende Diarrhoe trotz entsprechender Medikation, Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution	Behandlung bis zur Verbesserung oder Normalisierung aufschieben, dann Dosis von JEV TANA auf 20 mg/m ² reduzieren.

Behandlung mit JEV TANA abbrechen, falls bei einem Patienten weiterhin irgendeine dieser Wirkungen bei 20 mg/m² auftritt.

2.3 Medikamentöse Vorbehandlung

Zur Verminderung des Risikos und/oder des Schweregrades von Überempfindlichkeitsreaktionen 30 Minuten vor jeder Dosis JEV TANA folgende Medikation intravenös verabreichen:

- Antihistaminikum (Dexchlorpheniramin 5 mg, oder Diphenhydramin 25 mg oder gleichwertiges Antihistaminikum),
- Kortikosteroid (Dexamethason 8 mg oder gleichwertiges Steroid)
- H₂-Antagonist (Ranitidin 50 mg oder gleichwertigen H₂-Antagonisten)

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

2.4 Vorsichtsmaßnahmen bei der Verabreichung

JEV TANA ist ein zytostatisches Krebsmittel und daher sollten bei der Handhabung und Zubereitung von JEV TANA-Lösungen Vorsichtsmaßnahmen wie die Verwendung geschlossener Systeme (Containment-Transfersysteme) und einer Personenschutz-ausrüstung (z. B. Handschuhe) sowie die Einhaltung von Verfahrens-anweisungen zur Zubereitung angewendet werden. Siehe auch *Handhabung und Entsorgung* (16.3).

Sollte die erste verdünnte Lösung von JEV TANA Injektion oder die zweite (endgültige) Verdünnung für die intravenöse Infusion in Kontakt mit der Haut kommen, sofort und gründlich mit Wasser und Seife abwaschen.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

Sollte die erste verdünnte Lösung von JEV TANA-Injektion oder die zweite (endgültige) Verdünnung für die intravenöse Infusion in Kontakt mit Schleimhäuten kommen, sofort und gründlich mit Wasser spülen.

2.5 Hinweise zur Zubereitung

Keine PVC-Infusionsbehälter oder Infusionsbestecke aus Polyurethan zur Zubereitung und Verabreichung von JEV TANA-Infusionslösung verwenden.

Lesen Sie diesen ganzen Abschnitt vor dem Mischen und Verdünnen sorgfältig durch. JEV TANA muss vor der Verabreichung **zweimal** verdünnt werden. Bitte folgen Sie den nachstehenden Zubereitungsanleitungen. **Hinweis:** Zum Ausgleich für einen Flüssigkeitsverlust während der Zubereitung enthalten sowohl die Durchstechflaschen mit JEV TANA Injektion als auch die Durchstechflaschen mit dem Lösungsmittel eine Überfüllung. Diese Überfüllung gewährleistet, dass die verdünnte Ausgangslösung nach Verdünnung mit dem **gesamten** Inhalt des mitgelieferten Lösungsmittels 10 mg/ml JEV TANA enthält.

Das folgende Zweistufen-Verfahren zur Zubereitung der zweiten (endgültigen) Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Durchstechflasche mit JEV TANA Injektion und mitgelieferte Durchstechflasche mit Lösungsmittel bereitstellen. Bei entsprechender Lagerung hat JEV TANA Injektion das Aussehen einer klaren gelben bis bräunlich-gelben viskösen Lösung.

Schritt 1 – erste Verdünnung

Jede Durchstechflasche mit JEV TANA (Cabazitaxel) 60 mg/1,5 ml muss zuerst mit dem **gesamten Inhalt** des mitgelieferten Lösungsmittels verdünnt werden. Die nach Rekonstitution erhaltene Lösung enthält 10 mg JEV TANA pro ml.

Bei der Überführung des Lösungsmittels die Nadel auf die Innenseite der JEV TANA-Durchstechflasche richten und langsam injizieren, um Schaumbildung zu reduzieren. Die Spritze mit der Nadel entfernen und die erste verdünnte Lösung durch mehrmaliges Schwenken der Durchstechflasche mindestens 45 Sekunden lang vorsichtig mischen, um eine vollständige Durchmischung von Arzneimittel und Lösungsmittel zu gewährleisten. Nicht schütteln!

Lösung einige Minuten stehen lassen, damit sich etwaiger Schaum auflösen kann, und prüfen, ob die Lösung homogen ist und keine sichtbaren Partikel enthält. Es ist nicht notwendig, dass sich der Schaum vollständig auflöst, um die Zubereitung fortzusetzen.

Die erhaltene erste verdünnte JEV TANA-Lösung (Cabazitaxel 10 mg/ml) muss vor der Verabreichung weiter verdünnt werden. Die zweite Verdünnung sollte unverzüglich (innerhalb von 30 Minuten) durchgeführt werden, um die endgültige Lösung – wie in Schritt 2 näher ausgeführt – zu erhalten.

Schritt 2 – zweite (endgültige) Verdünnung

Die empfohlene Dosis aus der in Schritt 1 zubereiteten JEV TANA-Lösung zu 10 mg/ml mit einer kalibrierten Spritze entnehmen und in einem sterilen PVC-freien Behälter mit 250 ml Natriumchloridlösung 0,9 % oder 5%iger Glucoselösung zur Infusion verdünnen. Falls eine höhere Dosis als 65 mg JEV TANA erforderlich ist, ein größeres Volumen des zur Herstellung der Infusionslösung verwendeten Vehikels verwenden, sodass eine

Konzentration von 0,26 mg/ml JEVTANA nicht überschritten wird. Die Konzentration der endgültigen JEVTANA-Lösung sollte zwischen 0,10 mg/ml und 0,26 mg/ml liegen.

JEVTANA darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Spritze entfernen und die endgültige Infusionslösung durch vorsichtiges Schwenken des Beutels oder der Flasche gründlich durchmischen.

Die endgültige JEVTANA-Lösung (in Natriumchloridlösung 0,9 % oder Glucoselösung 5 %) sollte innerhalb von 8 Stunden bei Raumtemperatur (einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) oder bei Aufbewahrung im Kühlschrank innerhalb von insgesamt 24 Stunden (einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) verwendet werden.

Da die endgültige Lösung übersättigt ist, kann es im Lauf der Zeit zur Kristallisation kommen. In diesem Fall Lösung nicht verwenden und verwerfen.

Vor der Verabreichung eine Sichtprüfung auf Partikel, Kristalle und Verfärbungen durchführen. Sollte die erste verdünnte JEVTANA-Lösung oder die zweite (endgültige) Infusionslösung nicht klar sein oder einen Niederschlag aufweisen, ist die Lösung zu verwerfen.

Alle nicht verwendeten Mengen verwerfen.

2.6 Verabreichung

Die endgültige JEVTANA-Infusionslösung ist intravenös als einstündige Infusion bei Raumtemperatur zu verabreichen.

Zur Verabreichung einen Infusionsfilter mit einer nominalen Porenweite von 0,22 Mikrometer verwenden.

Die endgültige JEVTANA-Infusionslösung sollte unverzüglich verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung kann unter bestimmten Bedingungen länger aufbewahrt werden, und zwar 8 Stunden bei Raumtemperatur (einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) oder insgesamt 24 Stunden (einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) bei Aufbewahrung im Kühlschrank [*siehe Dosierung und Verabreichung (2.5)*].

3 DARREICHUNGSFORMEN UND -STÄRKEN

JEVTANA (Cabazitaxel) Injektion 60 mg/1,5 ml wird als Set mit folgenden Bestandteilen geliefert:

- JEVTANA Injektion 60 mg/1,5 ml: enthält 60 mg Cabazitaxel in 1,5 ml Polysorbat 80,
- Lösungsmittel für JEVTANA Injektion 60 mg/1,5 ml: enthält ca. 5,7 ml Ethanol 13 % (w/w) in Wasser für Injektionszwecke.

4 GEGENANZEIGEN

JEVTANA darf nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von $\leq 1.500/\text{mm}^3$ angewendet werden.

JEVTANA ist bei Patienten mit einer Anamnese schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cabazitaxel oder andere Arzneimittel in Formulierungen, die Polysorbat 80 enthalten, kontraindiziert.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

5 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

5.1 Neutropenie

Bei 5 Patienten traten unerwünschte Ereignisse in Form von Infektionen (Sepsis oder septischer Schock) mit tödlichem Ausgang auf. Alle Patienten wiesen eine Neutropenie Grad 4 auf und ein Patient hatte eine febrile Neutropenie. Ein weiterer Todesfall wurde auf eine Neutropenie ohne nachgewiesene Infektion zurückgeführt.

Zur Verminderung des Risiko neutropenischer Komplikationen im Zusammenhang mit der Anwendung von JEV TANA kann G-CSF verabreicht werden. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die klinische Hochrisikofaktoren (Alter > 65 Jahre, schlechter Allgemeinzustand, vorhergehende Episoden febriler Neutropenie, intensive Bestrahlung, schlechter Ernährungszustand oder andere schwerwiegende Komorbiditäten) aufweisen, aufgrund derer sie prädisponiert für häufigere durch eine lang anhaltende Neutropenie bedingte Komplikationen sind. Bei allen Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für neutropenische Komplikationen zu erwarten ist, sollte die therapeutische Anwendung von G-CSF und die sekundäre Prophylaxe erwogen werden.

Während Zyklus 1 und vor jedem weiteren Behandlungszyklus sind wöchentlich Differenzialblutbildkontrollen erforderlich, um die Dosis bei Bedarf anpassen zu können [siehe Dosierung und Verabreichung (2.2)].

JEV TANA darf nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von ≤ 1.500 Zellen/mm³ verabreicht werden. [siehe Gegenanzeigen (4)].

Falls trotz entsprechender Behandlung (z. B. G-CSF) eine febrile Neutropenie oder anhaltende Neutropenie (länger als eine Woche) auftritt, sollte die Dosis von JEV TANA reduziert werden [siehe Dosierung und Verabreichung (2.2)]. Die Behandlung mit JEV TANA darf erst bei Erreichen einer Neutrophilenzahl von ≤ 1.500 Zellen/mm³ wieder aufgenommen werden [siehe Gegenanzeigen (4)].

5.2 Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn der Infusion von JEV TANA sollten alle Patienten eine medikamentöse Vorbehandlung erhalten [siehe Dosierung und Verabreichung (2.3)]. Patienten sollten außerdem engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden, vor allem während der ersten und zweiten Infusion. Überempfindlichkeitsreaktionen können innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion von JEV TANA auftreten. Aus diesem Grund sollten Einrichtungen und Ausrüstung zur Behandlung von Hypotonie und Bronchospasmus verfügbar sein. Es kann zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, insbesondere zu generalisiertem Hautausschlag/Erythem, Hypotonie und Bronchospasmus. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern den sofortigen Abbruch der JEV TANA-Infusion und die Einleitung einer entsprechenden Behandlung. Patienten mit einer Anamnese schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen dürfen nicht erneut mit JEV TANA behandelt werden [siehe Gegenanzeigen (4)].

5.3 Gastrointestinale Symptome

Gelegentlich kann es zu Übelkeit, Erbrechen und schwerer Diarrhoe kommen. In der randomisierten klinischen Studie traten Todesfälle bedingt durch Diarrhoe und Elektrolytungleichgewicht auf. Bei schwerer Diarrhoe und Elektrolytungleichgewicht sind ggf. intensive Behandlungsmaßnahmen erforderlich. Patienten sollten rehydriert und nach Bedarf mit Antiemetika und Antidiarrhoika behandelt werden. Bei Auftreten

einer Diarrhoe \geq Grad 3 ist unter Umständen ein Aufschub der Behandlung oder eine Dosisreduzierung erforderlich [*siehe Dosierung und Verabreichung (2.2)*].

5.4 Nierenversagen

In der randomisierten klinischen Studie wurde Nierenversagen, einschließlich von vier Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die meisten Fälle traten in Zusammenhang mit Sepsis, Dehydratation oder Harnwegsobstruktion auf [*siehe Unerwünschte Wirkungen (6.1)*]. Bei einigen Todesfällen durch Nierenversagen war die Ätiologie nicht klar. Es sollten entsprechende Maßnahmen unternommen werden, um die Ursache des Nierenversagens herauszufinden und eine aggressive Behandlung einzuleiten.

5.5 Ältere Patienten

In der randomisierten klinischen Studie verstarben 3 von 131 (2 %) Patienten im Alter von < 65 Jahren; 15 von 240 (6 %) Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren verstarben aus anderen Ursachen als der Krankheitsprogression innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Cabazitaxel. Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren kommt es eher zum Auftreten bestimmter unerwünschter Wirkungen, insbesondere einer Neutropenie und febrilen Neutropenie [*siehe Unerwünschte Wirkungen (6) und Anwendung bei besonderen Patientengruppen (8.5)*].

5.6 Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine speziellen Studien mit JEVTANA bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin \geq ONW oder AST und/oder ALT $\geq 1,5 \times$ ONW) waren von der randomisierten klinischen Studie ausgeschlossen.

Cabazitaxel wird extensiv in der Leber metabolisiert und Leberfunktionsstörungen führen wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Konzentration von Cabazitaxel.

Leberfunktionsstörungen erhöhen bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln aus derselben Klasse wie JEVTANA behandelt werden, das Risiko schwerer und lebensbedrohlicher Komplikationen. JEVTANA darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin \geq ONW oder AST und/oder ALT $\geq 1,5 \times$ ONW) angewendet werden.

5.7 Schwangerschaft

Schwangerschaftskategorie D.

JEVTANA kann nach Verabreichung an Schwangere zur Schädigung des Fetus führen. In nichtklinischen Studien an Ratten und Kaninchen erwies sich Cabazitaxel bei wesentlich niedrigen Plasmakonzentrationen als jenen, die bei der empfohlenen Dosierung beim Menschen zu erwarten sind, als embryotoxisch, fetotoxisch und abortiv.

Es gibt keine hinreichenden und kontrollierten Studien zur Anwendung von JEVTANA bei Schwangeren. Falls dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, ist sie über die potenziellen Gefahren für den Fetus aufzuklären. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuhalten, während der Behandlung mit JEVTANA eine Schwangerschaft zu vermeiden [*siehe Anwendung bei besonderen Patientengruppen (8.1)*].

6 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen werden in einem anderen Abschnitt dieser Fachinformation ausführlicher beschrieben.

- Neutropenie [siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.1)].
- Überempfindlichkeitsreaktionen [siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.2)].
- Gastrointestinale Symptome [siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.3)].
- Nierenversagen [siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.4)].

6.1 Erfahrung aus klinischen Studien

Da klinische Studien unter verschiedensten Bedingungen durchgeführt werden, kann die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen in einer Studie nicht mit der Häufigkeit in anderen Studien verglichen werden und spiegelt möglicherweise auch nicht die in der klinischen Praxis beobachteten Häufigkeiten wider.

Die Sicherheit von JEV TANA in Kombination mit Prednison wurde bei 371 Patienten mit hormonrefraktärem metastatischem Prostatakarzinom in einer einzigen randomisierten Studie im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison beurteilt.

Todesfälle aufgrund anderer Ursachen als der Krankheitsprogression innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Prüfmedikaments wurden bei 18 (5 %) mit JEV TANA behandelten Patienten und 3 (< 1 %) mit Mitoxantron behandelten Patienten berichtet. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit tödlichem Ausgang bei mit JEV TANA behandelten Patienten waren Infektionen (n=5) und Nierenversagen (n=4). Die Mehrzahl (4 von 5 Patienten) der tödlichen infektionsbedingten unerwünschten Wirkungen traten nach einer Einzeldosis von JEV TANA auf. Andere tödliche unerwünschte Wirkungen bei mit JEV TANA behandelten Patienten beinhalteten Kammerflimmern, zerebrale Blutungen und Dyspnoe.

Die häufigsten (≥ 10 %) unerwünschten Wirkungen Grad 1–4 waren Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Asthenie, Abdominalschmerzen, Hämaturie, Rückenschmerzen, Anorexie, periphere Neuropathie, Pyrexie, Dyspnoe, Dysgeusie, Husten, Arthralgie und Alopezie.

Die häufigsten (≥ 5 %) unerwünschten Wirkungen Grad 3–4 bei Patienten, die JEV TANA erhielten, waren Neutropenie, Leukopenie, Anämie, febrile Neutropenie, Diarrhoe, Müdigkeit und Asthenie.

Bei 18 % der Patienten, die JEV TANA erhielten, und bei 8 % der mit Mitoxantron behandelten Patienten kam es aufgrund von unerwünschten Wirkungen zum Abbruch der Behandlung. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die in der JEV TANA-Gruppe zu einem Behandlungsabbruch führten, waren Neutropenie und Nierenversagen.

Dosisreduzierungen wurden bei 12 % der mit JEV TANA behandelten Patienten und 4 % der mit Mitoxantron behandelten Patienten berichtet. Dosisverzögerungen wurden bei 28 % der mit JEV TANA behandelten Patienten und 15 % der mit Mitoxantron behandelten Patienten berichtet.

Tabelle 2 – Inzidenz der berichteten unerwünschten Wirkungen¹ und abnormalen Blutbildbefunde bei ≥ 5 % der Patienten, die JEV TANA in Kombination mit Prednison oder Mitoxantron in Kombination mit Prednison erhielten

	JEV TANA 25 mg/m ² alle 3 Wochen mit 10 mg Prednison täglich n=371		Mitoxantron 12 mg/m ² alle 3 Wochen mit 10 mg Prednison täglich n=371	
	Grad 1–4 n (%)	Grad 3–4 n (%)	Grad 1–4 n (%)	Grad 3–4 n (%)
Unerwünschte Wirkungen				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Neutropenie ²	347 (94 %)	303 (82 %)	325 (87 %)	215 (58 %)
Febrile Neutropenie	27 (7 %)	27 (7 %)	5 (1 %)	5 (1 %)
Anämie ²	361 (98 %)	39 (11 %)	302 (82 %)	18 (5 %)
Leukopenie ²	355 (96 %)	253 (69 %)	343 (93 %)	157 (42 %)
Thrombozytopenie ²	176 (48 %)	15 (4 %)	160 (43 %)	6 (2 %)
Herzerkrankungen				
Arrhythmie ³	18 (5 %)	4 (1 %)	6 (2 %)	1 (< 1 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhoe	173 (47 %)	23 (6 %)	39 (11 %)	1 (< 1 %)
Übelkeit	127 (34 %)	7 (2 %)	85 (23 %)	1 (< 1 %)
Erbrechen	83 (22 %)	6 (2 %)	38 (10 %)	0
Obstipation	76 (20 %)	4 (1 %)	57 (15 %)	2 (< 1 %)
Abdominalschmerzen ⁴	64 (17 %)	7 (2 %)	23 (6 %)	0
Dyspepsie ⁵	36 (10 %)	0	9 (2 %)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Müdigkeit	136 (37 %)	18 (5 %)	102 (27 %)	11 (3 %)
Asthenie	76 (20 %)	17 (5 %)	46 (12 %)	9 (2 %)
Pyrexie	45 (12 %)	4 (1 %)	23 (6 %)	1 (< 1 %)
Peripheres Ödem	34 (9 %)	2 (< 1 %)	34 (9 %)	2 (< 1 %)
Schleimhautentzündung	22 (6 %)	1 (< 1 %)	10 (3 %)	1 (< 1 %)
Schmerzen	20 (5 %)	4 (1 %)	18 (5 %)	7 (2 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:				
Harnwegsinfektionen ⁶	29 (8 %)	6 (2 %)	12 (3 %)	4 (1 %)
Untersuchungen				
Gewichtsabnahme	32 (9 %)	0	28 (8 %)	1 (< 1 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Anorexie	59 (16 %)	3 (< 1 %)	39 (11 %)	3 (< 1 %)
Dehydratation	18 (5 %)	8 (2 %)	10 (3 %)	3 (< 1 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Rückenschmerzen	60 (16 %)	14 (4 %)	45 (12 %)	11 (3 %)
Arthralgie	39 (11 %)	4 (1 %)	31 (8 %)	4 (1 %)
Muskelspasmen	27 (7 %)	0	10 (3 %)	0
Erkrankungen des Nervensystems				
Periphere Neuropathie ⁷	50 (13 %)	3 (< 1 %)	12 (3,2 %)	3 (< 1 %)
Dysgeusie	41 (11 %)	0	15 (4 %)	0
Schwindelgefühl	30 (8 %)	0	21 (6 %)	2 (< 1 %)
Kopfschmerzen	28 (8 %)	0	19 (5 %)	0
Nieren- und Harnwegserkrankungen				
Hämaturie	62 (17 %)	7 (2 %)	13 (4 %)	1 (< 1 %)
Dysurie	25 (7 %)	0	5 (1 %)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Dyspnoe	43 (12 %)	4 (1 %)	16 (4 %)	2 (< 1 %)
Husten	40 (11 %)	0	22 (6 %)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Alopezie	37 (10 %)	0	18 (5 %)	0

Gefäßerkrankungen

Hypotonie	20 (5 %)	2 (<1 %)	9 (2 %)	1 (< 1 %)
-----------	----------	----------	---------	-----------

Mediane Behandlungsdauer

6 Zyklen

4 Zyklen

¹ Einstufung des Schweregrades gemäß NCI CTCAE Version 3

² Basierend auf Laborwerten, Cabazitaxel: n=369, Mitoxantron: n = 370.

³ Darunter: Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Vorhofftachykardie, kompletter AV-Block, Bradykardie, Palpitationen, supraventrikuläre Tachykardie, Tachyarrhythmie und Tachykardie.

⁴ Darunter: abdominelle Beschwerden, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdomineller Druckschmerz und Schmerzen im GI-Trakt.

⁵ Darunter: gastroösophageale Refluxkrankheit und Refluxgastritis.

⁶ Darunter: Enterokokken-Harnwegsinfektionen und mykotische Harnwegsinfekte.

⁷ Darunter: periphere motorische Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie

Neutropenie und neutropeniebedingte klinische Ereignisse:

Bei 5 Patienten traten unerwünschte Ereignisse in Form von Infektionen (Sepsis oder septischer Schock) mit tödlichem Ausgang auf. Alle Patienten wiesen eine Neutropenie Grad 4 auf und ein Patient hatte eine febrile Neutropenie. Ein weiterer Todesfall wurde auf eine Neutropenie ohne nachgewiesene Infektion zurückgeführt. 22 (6 %) Patienten brachen die Behandlung mit JEVTANA aufgrund einer Neutropenie, febrilen Neutropenie, Infektion oder Sepsis ab. Die häufigste unerwünschte Wirkung, die in der JEVTANA-Gruppe zu einem Behandlungsabbruch führte, war Neutropenie (2 %).

Hämaturie

Unerwünschte Ereignisse in Form von Hämaturie, einschließlich behandlungsbedürftiger Ereignisse, waren bei mit JEVTANA behandelten Patienten häufiger. Die Inzidenz von Hämaturieereignissen \geq Grad 2 betrug bei mit JEVTANA behandelten Patienten 6 % und bei mit Mitoxantron behandelten Patienten 2 %. Andere mit Hämaturie einhergehende Faktoren waren in beiden Armen ausgeglichen und sind nicht verantwortlich für das häufigere Auftreten einer Hämaturie im JEVTANA-Arm.

Abnormale Leberwerte:

Die Inzidenz von AST-, ALT- und Bilirubin-Anstiegen Grad 3–4 war jeweils \leq 1 %.

Ältere Patienten:

Bei den folgenden unerwünschten Wirkungen Grad 1–4 wurde eine um \geq 5 % höhere Inzidenz bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten berichtet: Müdigkeit (40 % vs. 30 %), Neutropenie (97 % vs. 89 %), Asthenie (24 % vs. 15 %), Pyrexie (15 % vs. 8 %), Schwindelgefühl (10 % vs. 5 %), Harnwegsinfekte (10 % vs. 3 %) und Dehydratation (7 % vs. 2 %).

Die Inzidenz der folgenden unerwünschten Wirkungen Grad 3–4 war bei Patienten im Alter von \geq 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten höher; Neutropenie (87 % vs. 74 %) und febrile Neutropenie (8 % vs. 6 %) [siehe Anwendung bei besonderen Patientengruppen (8.5)].

7 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

Es wurden keine formalen Studien zu Wechselwirkungen von JEVTANA mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Die Verabreichung von Prednison oder Prednisolon in einer Dosis von 10 mg täglich hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

7.1 Arzneimittel, die zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Cabazitaxel führen können

CYP3A4-Inhibitoren: Cabazitaxel wird in erster Linie durch CYP3A metabolisiert [siehe *Klinische Pharmakologie (12.3)*]. Es wurden zwar keine formalen Studien zu Wechselwirkungen von JEVTANA mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) zu einem Anstieg der Konzentration von Cabazitaxel führt. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A-Inhibitoren zu vermeiden. Bei der gleichzeitigen Anwendung mittelstarker CYP3A-Inhibitoren ist Vorsicht geboten.

7.2 Arzneimittel, die zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Cabazitaxel führen können

CYP3A4-Induktoren: Es wurden zwar keine formalen Studien zu Wechselwirkungen von JEVTANA mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) zu einer Senkung der Konzentration von Cabazitaxel führt. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A-Induktoren zu vermeiden. Außerdem sollten Patienten keine Johanniskrautpräparate einnehmen.

8 ANWENDUNG BEI BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

8.1 Schwangerschaft

Schwangerschaftskategorie D. Siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

JEVTANA kann nach Verabreichung an Schwangere zur Schädigung des Fetus führen. Es gibt keine hinreichenden und kontrollierten Studien zur Anwendung von JEVTANA bei Schwangeren.

Nichtklinische Studien an Ratten und Kaninchen haben belegt, dass Cabazitaxel embryotoxisch, fetotoxisch und abortiv wirkt. Cabazitaxel geht nach einer intravenösen Einzelinfusion einer Dosis von 0,08 mg/kg (etwa das 0,02-Fache der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen [MHRD]) bei trächtigen Ratten am 17. Gestationstag nachweislich innerhalb von 24 Stunden in die Plazenta über.

Bei einmal täglicher Verabreichung einer Dosis von 0,16 mg/kg/Tag (etwa das 0,02–0,06-Fache der C_{max} bei Krebspatienten nach Verabreichung der beim Menschen empfohlenen Dosis) an weibliche Ratten während der Organogenese führte Cabazitaxel zu maternaler und embryofetaler Toxizität in Form von gesteigertem post-implantärem Verlust, erhöhter Embryoletalität und häufigerem Absterben des Fetus. Im Zusammenhang mit verzögerter Skelettossifikation wurde bei Dosen von $\geq 0,08$ mg/kg (etwas das 0,02-Fache der C_{max} bei der MRHD) auch ein vermindertes fetales Geburtsgewicht beobachtet. Die intrauterine Exposition gegenüber Cabazitaxel führte bei Ratten und Kaninchen auf Expositions-niveaus, die wesentlich geringer als die erwarteten Expositions-niveaus beim Menschen waren, nicht zu fetalen Anomalien.

Falls dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, ist sie über die

potenziellen Gefahren für den Fetus aufzuklären. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuhalten, während der Behandlung mit JEV TANA eine Schwangerschaft zu vermeiden.

8.3 Stillzeit

Cabazitaxel oder Cabazitaxel-Metaboliten gehen in die Muttermilch von laktierenden Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die menschliche Muttermilch übergeht. Innerhalb von 2 Stunden nach einer intravenösen Einzelgabe von Cabazitaxel an laktierende Ratten in einer Dosis von 0,08 mg/kg (etwa das 0,02-Fache der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen) wurde in den Mägen von säugenden Jungtieren eine cabazitaxelassoziierte Radioaktivität gemessen. Dies war bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung messbar. Es wurde berechnet, dass etwa 1,5 % der an das Muttertier verabreichten Dosis in die Muttermilch ausgeschieden wurden. Da JEV TANA wie viele Arzneimittel in die Muttermilch übergeht und aufgrund des Risikos schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei gestillten Säuglingen ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit dem Arzneimittel abgesetzt werden sollte, wobei zu berücksichtigen ist, wie notwendig eine Behandlung mit dem Arzneimittel für die Mutter ist.

8.4 Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von JEV TANA bei pädiatrischen Patienten sind nicht nachgewiesen.

8.5 Anwendung bei geriatrischen Patienten

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Untersuchung wurde zwischen Patienten im Alter von < 65 Jahren (n=100) und älteren Patienten (n=70) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cabazitaxel festgestellt.

Von den 371 Patienten mit Prostatakrebs, die mit JEV TANA in Kombination mit Prednison alle drei Wochen behandelt wurde, waren 240 Patienten (64,7 %) im Alter von mindestens 65 Jahren, während 70 Patienten (18,9 %) mindestens 75 Jahre alt waren. Es wurden insgesamt keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und jüngeren Patienten beobachtet. Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) sind möglicherweise anfälliger für bestimmte unerwünschte Wirkungen. Die Inzidenz von Neutropenie, Müdigkeit, Asthenie, Pyrexie, Schwindelgefühl, Harnwegsinfekten und Dehydratation war bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten um ≥ 5 % höher [siehe *Unerwünschte Wirkungen* (6.1)].

8.6 Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine speziellen Studien mit JEV TANA bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Untersuchung wurde bei Patienten mit leichten ($50 \text{ ml/min} \leq \text{Kreatinin-Clearance (CLcr)} < 80 \text{ ml/min}$) und mittelschweren ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) Nierenfunktionsstörungen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Clearance beobachtet. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder einer Nierenerkrankung im Endstadium sind keine Daten verfügbar [siehe *Klinische Pharmakologie* (12.3)]. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) und Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium ist Vorsicht geboten.

8.7 Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine speziellen Studien mit JEV TANA bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Die Sicherheit von JEV TANA wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht geprüft [siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen(5.6)].

Da Cabazitaxel extensiv in der Leber metabolisiert wird, führen Leberfunktionsstörungen wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Konzentration von Cabazitaxel. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin \geq ONW oder AST und/oder ALT $\geq 1,5 \times$ ONW) waren von der randomisierten klinischen Studie ausgeschlossen.

10 ÜBERDOSIERUNG

Ein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von JEV TANA ist nicht bekannt. Zu erwartende Komplikationen einer Überdosierung beinhalten eine Verstärkung von unerwünschten Wirkungen wie Knochenmarksdepression und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

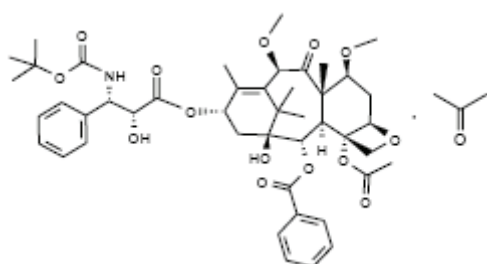
Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient in eine spezialisierte Einrichtung aufgenommen werden, in der Vitalzeichen, klinische Chemie und bestimmte Funktionen engmaschig überwacht werden können. Nachdem eine Überdosierung bemerkt wurde, sind Patienten so rasch wie möglich mit G-CSF zu behandeln und nach Bedarf weitere Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung zu ergreifen.

11 BESCHREIBUNG DES ARZNEIMITTELS

JEV TANA (Cabazitaxel) ist ein antineoplastisches Arzneimittel, das zur Klasse der Taxane gehört. Es wird semisynthetisch aus einer Vorläufersubstanz, die aus Eibennadeln extrahiert wird, hergestellt.

Die chemische Bezeichnung von Cabazitaxel lautet (2 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4-Acetoxy-13-({(2R,3S)-3[(tert-butoxycarbonyl) amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoyl}oxy)-1-hydroxy-7,10-dimethoxy-9oxo-5,20-epoxytax-11-en-2-yl benzoat – propan-2-on (1:1).

Cabazitaxel hat die folgende Strukturformel:



Cabazitaxel ist ein weißes bis gebrochen weißes Pulver mit der Molekülformel C₄₅H₅₇NO₁₄·C₃H₆O und einem Molekulargewicht von 894,01 (Aceton-Solvat)/835,93 (lösungsmittelfreies Präparat). Es ist lipophil, in Wasser praktisch unlöslich und in Alkohol löslich.

JEV TANA (Cabazitaxel) Injektion 60 mg/1,5 ml ist eine sterile, pyrogenfreie, klare, gelbe bis bräunlich-gelbe visköse Lösung und als Einmal-Durchstechflasche mit 60 mg Cabazitaxel (wasserfrei und lösungsmittelfrei) und 1,56 g Polysorbat 80 erhältlich. Es enthält pro ml 40 mg Cabazitaxel (wasserfrei) und 1,04 g Polysorbat 80.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englischsprachigen US-Fachinformation.

Das LÖSUNGSMITTEL für JEV TANA ist eine klare, farblose, sterile und pyrogenfreie Lösung, die 13 % (w/w) Ethanol in Wasser für Injektionszwecke (etwa 5,7 ml) enthält.

JEV TANA muss vor der intravenösen Infusion zweimal verdünnt werden. JEV TANA Injektion darf zuerst nur mit dem mitgelieferten LÖSUNGSMITTEL für JEV TANA verdünnt werden und anschließend entweder mit Natriumchloridlösung 0,9 % oder Glucoselösung 5 %.

12. KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

12.1 Wirkmechanismus

Cabazitaxel ist ein Mikrotubuli-Inhibitor. 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 der Zellteilung und zellulärer Interphasefunktionen.

12.2 Pharmakodynamik

Cabazitaxel zeigte eine antitumorale Wirkung gegen Xenotransplante fortgeschrittener humaner Tumoren in Mäusen. Cabazitaxel ist bei docetaxelsensitiven Tumoren wirksam. Außerdem zeigte Cabazitaxel eine Aktivität bei Tumormodellen, die nicht auf eine Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, ansprechen.

12.3 Pharmakokinetik

Es wurde eine populationspharmakokinetische Untersuchung bei 170 Patienten mit soliden Tumoren durchgeführt, die wöchentlich oder alle drei Wochen mit Dosen zwischen 10 und 30 mg/m² behandelt wurden.

Resorption

Die populationspharmakokinetische Untersuchung belegte, dass die mittlere C_{max} nach Verabreichung einer intravenösen Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² alle drei Wochen bei Patienten mit metastatischem Prostatakarzinom 226 ng/ml (VK 107 %) beträgt und am Ende der einstündigen Infusion (T_{max}) erreicht wird. Die mittlere AUC lag bei Patienten mit metastatischem Prostatakarzinom bei 991 ng•h/ml (VK 34 %).

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurde keine wesentliche Abweichung der Dosisproportionalität im Dosisbereich von 10 bis 30 mg/m² beobachtet.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug im Steady State 4.864 l (2.643 l/m² bei einer medianen KOF von 1,84 m²).

In vitro betrug die Bindung von Cabazitaxel an Humanserumproteine 89 bis 92 % und war bis zu 50.000 ng/ml – der maximalen Konzentration in klinischen Studien – nicht sättigbar. Cabazitaxel bindet hauptsächlich an Humanserumalbumin (82 %) und Lipoproteine (88 % an HDL, 70 % an LDL und 56 % an VLDL). In vitro lag das Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis in Humanblut zwischen 0,90 und 0,99; dies weist darauf hin, dass Cabazitaxel zwischen Blut und Plasma gleichmäßig verteilt ist.

Metabolismus

Cabazitaxel wird extensiv in der Leber metabolisiert (> 95 %), und zwar hauptsächlich durch das CYP3A4/5-Isoenzym (80 % bis 90 %) und in geringerem Maß durch CYP2C8.

Cabazitaxel ist die hauptsächlich in humanem Plasma zirkulierende Komponente. Im Plasma wurden sieben Metaboliten gefunden (einschließlich der 3 aktiven aus der O-Demethylierung entstehenden Metaboliten), wobei der Hauptmetabolit 5 % der Cabazitaxel-Exposition ausmacht. Ungefähr 20 Cabazitaxel-Metaboliten werden beim Menschen im Urin und in den Fäzes ausgeschieden.

Angesichts der In-vitro-Studien ist Cabazitaxel kaum in der Lage Arzneimittel zu hemmen, die Substrate anderer CYP-Isoenzyme (1A2,-2B6,-2C9, -2C8, -2C19, -2E1, -2D6 und 3A4/5) sind. Außerdem induzierte Cabazitaxel in vitro keine CYP-Isoenzyme.

Elimination

Nach einer einstündigen 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 3,7 % der Dosis ausmacht (2,3 % als unverändertes Arzneimittel im Urin).

Wie die populationspharmakokinetische Untersuchung zeigte, hat Cabazitaxel bei Patienten mit metastatischen Prostatakarzinom eine Plasma-Clearance von 48,5 l/h (KV 39 %; 26,4 l/h/m² bei einer medianen KOF von 1,84 m²). Nach einer einstündigen intravenösen Infusion können die Plasmakonzentrationen von Cabazitaxel durch ein pharmakokinetisches 3-Kompartiment-Modell mit α -, β - und γ -Halbwertszeiten von jeweils 4 Minuten, 2 Stunden und 95 Stunden beschrieben werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die Ausscheidung von Cabazitaxel über die Niere ist minimal. Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien mit Cabazitaxel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Die populationspharmakokinetische Untersuchung, die bei 170 Patienten, einschließlich 14 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (30 ml/min \leq CLcr < 50 ml/min) und 59 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (50 ml/min \leq CLcr < 80 ml/min), durchgeführt wurde, belegte, dass leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörungen keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel haben. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder einer Nierenerkrankung im Endstadium sind keine Daten verfügbar [siehe Anwendung bei besonderen Patientengruppen 8.6)].

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Da Cabazitaxel extensiv in der Leber metabolisiert wird, führen Leberfunktionsstörungen wahrscheinlich zu einem Anstieg der Konzentration von Cabazitaxel [siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen(5.6) und Anwendung bei besonderen Patientengruppen (8.7)].

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Da Cabazitaxel in vitro hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird, ist zu erwarten, dass starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren die Pharmakokinetik von Cabazitaxel beeinflussen.

Die Verabreichung von Prednison oder Prednisolon in einer Dosis von 10 mg pro Tag hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel.

Cabazitaxel bewirkte in vitro keine Hemmung des Multidrug-Resistance-Proteins 1 (MRP1) oder 2 (MRP2). Bei Konzentrationen von mindestens dem 38-Fachen der unter klinischen Bedingungen beobachteten Konzentration hemmte Cabazitaxel in vitro den Transport von P-gp und BCRP. Daher ist es unwahrscheinlich, dass in vivo eine Gefahr besteht, dass eine Dosis von 25 mg/m² Cabazitaxel MRP, P-gp oder BCRP hemmen könnte.

In vitro ist Cabazitaxel ein Substrat von P-gp, aber kein Substrat von MRP1, MRP2 oder BCRP.

13 NICHTLINISCHE TOXIKOLOGIE

13.1 Karzinogenese, Mutagenese und Reproduktionstoxizität

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Beurteilung der Karzinogenität von Cabazitaxel durchgeführt.

Cabazitaxel erwies sich im Mikronukleustest in vivo als klastogen und induzierte bei Ratten in Dosen von $\geq 0,5$ mg/kg eine Zunahme der Mikronuklei. In einem In-vitro-Test mit und ohne metabolische Aktivierung erhöhte Cabazitaxel die numerischen Aberrationen bei humanen Lymphozyten, obwohl keine Induktion struktureller Aberrationen beobachtet wurde. Cabazitaxel führte im Rückmutationstest an Bakterien (Ames-Test) nicht zu Mutationen. Die positiven Befunde für eine Genotoxizität in vivo decken sich mit der pharmakologischen Aktivität der Substanz (Hemmung der Tubulin-Depolymerisation).

Cabazitaxel kann beim Menschen zu einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit führen. In einer Reproduktionsstudie bei weiblichen Ratten mit Cabazitaxel-Dosen von 0,05, 0,1 oder 0,2 mg/kg/Tag wurde keine Beeinträchtigung des Paarungsverhaltens oder der Fähigkeit trüchtig zu werden durch das Arzneimittel beobachtet. Die Dosierung von 0,2 mg/kg/Tag führte zu einem erhöhten prä-implantären Verlust und nach Verabreichung von $\geq 0,1$ mg/kg/Tag (etwa das 0,02–0,06-Fache der klinischen Exposition beim Menschen bezogen auf die C_{max}) wurde ein Anstieg früher Resorptionen beobachtet. In Studien mit multizyklischer Verabreichung nach dem klinisch empfohlenen Dosierungsschema wurde auf dem Dosisniveau von 5 mg/kg (etwa entsprechend der AUC bei mit der empfohlenen Dosis beim Menschen behandelten Krebspatienten) eine Uterusatrophie beobachtet und bei Dosen von ≥ 1 mg/kg (etwa das 0,2-Fache der AUC bei der empfohlenen Dosis beim Menschen) eine Nekrose der Gelbkörper.

Cabazitaxel führte zu keiner Beeinträchtigung des Paarungsverhaltens oder der Fertilität männlicher Ratten, die mit Dosen von 0,05, 0,1 oder 0,2 mg/kg/Tag behandelt wurden. In Studien mit multizyklischer Verabreichung nach dem klinisch empfohlenen Dosierungsschema wurde jedoch nach intravenöser Verabreichung einer Cabazitaxel-Dosis von 1 mg/kg (etwa entsprechend dem 0,2–0,35-Fachen der AUC bei mit der empfohlenen Dosis beim Menschen behandelten Krebspatienten) an Ratten eine Degeneration der Samenblase und eine Atrophierung der Samenkanälchen im Hoden beobachtet; bei Hunden wurde nach Verabreichung einer Dosis von 0,5 mg/kg (etwa ein Zehntel der AUC bei mit der empfohlenen Dosis beim Menschen behandelten Krebspatienten) eine minimale Hodendegeneration (minimale Einzelzellnekrose im Epithel der Epididymis) beobachtet.

14. KLINISCHE STUDIEN

Die Wirksamkeit und Sicherheit von JEV TANA in Kombination mit Prednison wurden in einer randomisierten, offenen, internationalen, multizentrischen Studie bei Patienten mit hormonrefraktärem metastatischem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt waren, beurteilt.

Insgesamt wurden 755 Patienten randomisiert einer Behandlung mit JEV TANA 25 mg/m² intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit Prednison 10 mg oral täglich (n=378) über maximal 10 Zyklen oder Mitoxantron 12 mg/m² intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit Prednison 10 mg oral täglich (n=377) über maximal 10 Zyklen zugeordnet.

In diese Studie wurden Patienten über 18 Jahre mit hormonrefraktärem metastatischem 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 Einschlusskriterien erfüllen: neutrophile Granulozyten > 1.500 Zellen/mm³, Thrombozyten > 100.000 Zellen/mm³, Hämoglobin > 10 g/dl, Kreatinin < 1,5 x oberer Normalwert (ONW), Gesamtbilirubin < x ONW, AST < 1,5 x ONW und ALT < 1,5 x ONW. 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, ethnische Zugehörigkeit und ECOG-Allgemeinzustand (0–2) waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter lag bei 68 Jahren (Spanne 46–92); die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit in allen Gruppen war 83,9 % Kaukasier, 6,9 % Asiaten, 5,3 % Schwarze, und 4 % andere ethnische Zugehörigkeit in der JEV TANA-Gruppe.

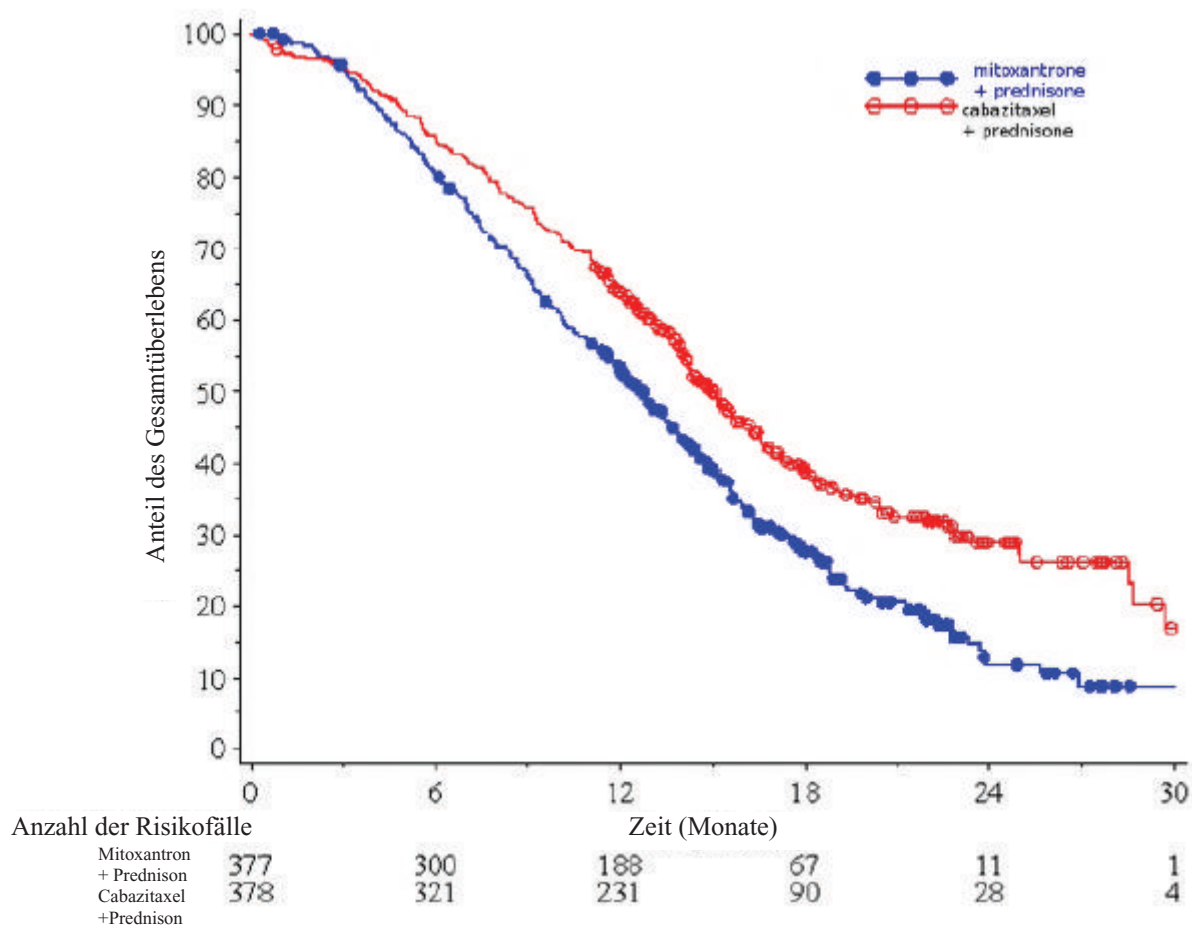
Wirksamkeitsergebnisse für den JEV TANA-Arm gegenüber dem Kontrollarm sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Tabelle 3 - Wirksamkeit von JEV TANA bei der Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastatischem Prostatakarzinom (Intent-to-Treat-Auswertung)

	JEV TANA + Prednison n=378	Mitoxantron + Prednison n=377
Gesamtüberleben		
Anzahl der Todesfälle (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Medianes Überleben (Monate) (95%-KI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Hazard-Ratio ¹ (95%-KI)	0,70 (0,59–0,83)	
p-Wert	< 0,0001	

¹geschätztes Hazard-Ratio nach Cox; ein Hazard-Ratio von weniger als 1 begünstigt JEV TANA

Abbildung 1 - Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurven



Das vom Prüfarzt beurteilte Tumoransprechen war bei Patienten im JEVTANA-Arm mit 14,4 % (95%-KI: 9,6–19,3) im Vergleich zu einer Ansprechrates von 4,4 % (95%-KI: 1,6–7,2) bei Patienten im Mitoxantron-Arm höher ($p=0,0005$).

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

15 LITERATUR

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm 2006; 63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 HANDELSFORM/AUFBEWAHRUNG UND HANDHABUNG

16.1 Handelsform

JEVTANA wird als Set mit folgendem Inhalt geliefert: 1 Einmal-Durchstechflasche mit JEV TANA (Cabazitaxel) Injektion (Klarglas-Durchstechflasche mit grauem Gummistopfen, Aluminiumkappe und hellgrünem Kunststoff-Schnappdeckel) und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel für JEV TANA (13 % (w/w) Ethanol in Wasser für Injektionszwecke) in einer Klarglas-Durchstechflasche mit grauem Gummistopfen, goldfarbener Aluminiumkappe und farblosem Kunststoff-Schnappdeckel. Beide Komponenten sind in einer Blisterpackung in einem Umkarton verpackt.

NDC-Nummer: 0024-5824-11

16.2 Aufbewahrung

JEVTANA Injektion und Lösungsmittel für JEV TANA:

Bei 25 °C (77 °F) aufbewahren; Abweichungen zulässig zwischen 15 °C–30 °C (59 °–86 °F). Nicht einfrieren.

Stabilität der ersten verdünnten Lösung in der Durchstechflasche:

Die erste verdünnte Lösung JEV TANA-Lösung ist unverzüglich zu verwenden (innerhalb von 30 Minuten). Nicht verwendete Lösung verwerfen [*siehe Dosierung und Verabreichung (2.5)*].

Stabilität der Lösung im Infusionsbeutel nach der zweiten (endgültigen) Verdünnung.

Die fertig zubereitete JEV TANA-Infusionslösung (in Natriumchloridlösung 0,9 % oder Glucoselösung 5 %) sollte innerhalb von 8 Stunden bei Raumtemperatur (einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) oder bei Aufbewahrung im Kühlschrank innerhalb von insgesamt 24 Stunden (einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) verwendet werden.

Außerdem wurde die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung für 24 Stunden bei Aufbewahrung im Kühlschrank nachgewiesen. Da sowohl die erste verdünnte Lösung als auch die zweite (endgültige) Infusionslösung übersättigt sind, kann es im Lauf der Zeit zur Kristallisation der Lösungen kommen. Falls Kristalle und/oder Partikel sichtbar sind,

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

dürfen die Lösungen nicht verwendet werden und sind zu verworfen [*siehe Dosierung und Verabreichung (2.5)*].

16.3 Handhabung und Entsorgung

Die Verfahren zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen Arzneimitteln sind zu befolgen. Hierzu wurden verschiedene Richtlinien veröffentlicht [*siehe Literatur (15)*]. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

17 INFORMATION ZUR PATIENTENBERATUNG

Siehe von der FDA genehmigte Gebrauchsinformation für Patienten

- Patienten sind über das Risiko potenzieller Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit JEVTANA aufzuklären. Es ist zu prüfen, ob Patienten keine Anamnese schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cabazitaxel oder andere Arzneimittel in Formulierungen mit Polysorbat 80 haben. Patienten sind anzuhalten, Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sofort zu berichten.
- Die Wichtigkeit einer regelmäßigen Blutbildkontrolle ist zu erklären. Patienten sind anzuhalten, ihre Körpertemperatur häufig zu messen und jegliches Auftreten von Fieber sofort dem behandelnden Onkologen mitzuteilen.
- Die Wichtigkeit der verschreibungsgemäßen Einnahme des oralen Prednisonpräparats ist zu erklären. Patienten sind anzuhalten, den Arzt zu informieren, wenn sie die Einnahme des oralen Kortikosteroids nicht einhalten.
- Patienten sind darüber aufzuklären, dass schwere und tödliche Infektionen, Dehydratation und Nierenversagen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cabazitaxel aufgetreten sind. Patienten sollten den behandelnden Onkologen sofort über das Auftreten von Fieber, starkem Erbrechen oder Diarrhoe, verminderter Harnausscheidung und Hämaturie informieren.
- Patienten sind über das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen und die Wichtigkeit dem behandelnden Onkologen eine Liste aller verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Arzneimittel zur Verfügung zu stellen [*siehe Arzneimittelwechselwirkungen (7)*] zu informieren.
- Ältere Patienten sind darüber zu informieren, dass bestimmte Nebenwirkungen bei ihnen häufiger oder in schwererer Form auftreten können.

Gebrauchsinformation für Patienten JEVTANA® (JEV-TA-NA) (Cabazitaxel) Injektion

Lesen Sie diese Gebrauchsinformation, bevor Sie das erste Mal JEVTANA erhalten und vor jeder weiteren Infusion durch. Eventuell sind neue Informationen verfügbar.

Diese Gebrauchsinformation ist kein Ersatz für das Gespräch über Ihre Erkrankung oder Ihre Behandlung mit Ihrem Arzt.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

Was sollte ich auf jeden Fall über JEV TANA wissen?
JEVTANA kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, darunter:

1. **Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen:** Eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen kann zu schwerwiegenden Infektionen führen, unter Umständen sogar mit tödlichem Ausgang. Personen ab dem Alter von 65 Jahren sind möglicherweise anfälliger für diese Komplikationen. Ihr Arzt:
 - wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um die Anzahl der weißen Blutkörperchen während der Behandlung mit JEV TANA zu kontrollieren.
 - kann gegebenenfalls die Dosis von JEV TANA reduzieren, die Häufigkeit der Verabreichung ändern oder die Behandlung mit JEV TANA absetzen, bis er entscheidet, dass Sie wieder genügend weiße Blutkörperchen haben.
 - kann Ihnen eventuell ein Medikament verschreiben, das G-CSF genannt wird, um Komplikationen vorzubeugen, wenn die Anzahl der weißen Blutkörperchen zu niedrig ist.

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn irgendwelche der folgenden Infektionssymptome während der Behandlung mit JEV TANA auftreten:

- Fieber. Messen Sie während der Behandlung mit JEVATAN regelmäßig Ihre Körpertemperatur.
- Husten
- Brennen beim Harnlassen
- Muskelschmerzen

Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie während der Zeit, in der die Anzahl der weißen Blutkörperchen niedrig ist, Durchfall haben. Ihr Arzt kann Ihnen bei Bedarf eine entsprechende Behandlung verschreiben.

2. **Schwere allergische Reaktionen:** Schwere allergische Reaktionen können innerhalb von wenigen Minuten nach Beginn der Infusion von JEV TANA auftreten, vor allem während der ersten und zweiten Infusion. Ihr Arzt sollte Ihnen vor jeder Infusion Medikamente verschreiben, um schweren allergischen Reaktionen vorzubeugen.

Informieren Sie den Arzt oder das Krankenpflegepersonal sofort, wenn während oder kurz nach einer Infusion von JEV TANA irgendwelche der folgenden Symptome auftreten:

- Hautausschlag oder Juckreiz
- Hautrötung
- Schwindel- oder Ohnmachtsgefühl
- Atemschwierigkeiten
- Engegefühl im Brustkorb oder Hals
- Schwellungen im Gesicht

3. **Magen-Darm-Symptome:** Bei der Behandlung mit JEV TANA können Erbrechen und Durchfall auftreten. Schweres Erbrechen und schwerer Durchfall während der Behandlung mit JEV TANA können zum Verlust von zu viel Körperflüssigkeit (Dehydratation) oder einer zu großen Menge an

Körpersalzen (Elektrolyten) führen. Schwere Durchfälle und der Verlust von zu viel Körperflüssigkeit oder Körpersalzen während der Behandlung mit JEVTANA hat zu Todesfällen geführt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Erbrechen oder Durchfall auftritt. Ihr Arzt wird Ihnen bei Bedarf Medikamente zur Vorbeugung oder Behandlung von Erbrechen und Durchfall unter JEVTANA verschreiben. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nicht bessern. Sie müssen möglicherweise im Krankenhaus behandelt werden.

4. **Nierenversagen:** Unter JEVTANA kann es infolge schwerer Infektionen, eines Verlusts von zu viel Körperflüssigkeit (Dehydratation) und anderen Gründen, die möglicherweise zum Tod führen können, zum Nierenversagen kommen. Ihr Arzt wird entsprechende Kontrolluntersuchungen durchführen und Sie, falls erforderlich, behandeln. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes auftritt:

- Schwellungen im Gesicht oder am Körper
- Verminderung der von Ihrem Körper täglich produzierten Harnmenge.

Was ist JEVTANA?

JEVTANA ist ein verschreibungspflichtiges Krebsmittel, das zusammen mit dem Kortisonmedikament Prednison verwendet wird. JEVTANA dient zur Behandlung von Menschen mit Prostatakrebs, der nach Behandlung mit anderen Krebsmedikamenten, einschließlich Docetaxel, fortgeschritten ist bzw. sich verschlimmert hat.

Es ist nicht bekannt, ob JEVTANA bei Kindern sicher und wirksam ist.

Wer darf JEVTANA nicht erhalten?

Sie dürfen JEVTANA nicht erhalten, wenn

- die Anzahl der weißen Blutkörperchen (Neutrophilenzahl) zu niedrig ist
- Sie eine schwere allergische Reaktion auf Cabazitaxel oder andere Medikamente, die Polysorbat 80 enthalten, hatten. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind

Was sollte ich meinem Arzt mitteilen, bevor ich JEVTANA erhalte?

Bevor Sie JEVTANA erhalten, informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- in der Vergangenheit allergische Reaktionen hatten
- Nieren- oder Leberprobleme haben
- älter als 65 Jahre sind
- andere Erkrankungen haben
- wenn Sie weiblich sind und
 - schwanger sind oder schwanger werden möchten. JEVTANA kann das ungeborene Kind schädigen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie am besten eine Schwangerschaft verhüten, während Sie mit JEVTANA behandelt werden.
 - stillen oder stillen möchten. Es ist nicht bekannt, ob JEVTANA in die Muttermilch übergeht. Sie sollten gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie entweder mit JEVTANA behandelt werden oder stillen. Beides zusammen ist zu vermeiden

Informieren Sie Ihren Arzt über alle Medikamente, die Sie anwenden, einschließlich aller verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Medikamente,

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

Vitamine und pflanzlichen Ergänzungsmittel. JEV TANA kann eine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten haben. Wenden Sie keine neuen Medikamente ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt an. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob die Anwendung des neuen Medikaments unter Behandlung mit JEV TANA unbedenklich ist.

Wie wird JEV TANA angewendet?

- JEV TANA wird durch intravenöse (i.v.) Infusion in eine Vene verabreicht.
- Die Infusion dauert ungefähr 1 Stunde.
- JEV TANA wird üblicherweise alle 3 Wochen verabreicht. Ihr Arzt wird entscheiden, wie oft Sie JEV TANA erhalten.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch ein anderes Medikament mit dem Namen Prednison verschreiben, das Sie täglich während der Behandlung mit JEV TANA über den Mund einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie und wann Sie das Prednison-Medikament einnehmen sollen.

Es ist wichtig, dass Sie Prednison genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen. Wenn Sie die Einnahme vergessen, oder die Einnahmezeiten nicht eingehalten haben, teilen Sie dies bitte immer Ihrem Arzt oder dem Krankenpflegepersonal mit. Vor jeder Infusion von JEV TANA erhalten Sie gegebenenfalls andere Medikamente, um Nebenwirkungen vorzubeugen oder solche zu behandeln.

Welche Nebenwirkungen von JEV TANA sind möglich?

JEV TANA kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, darunter:

- **Siehe „Was sollte ich auf jeden Fall über JEV TANA wissen?“**

Häufige Nebenwirkungen von JEV TANA beinhalten:

- **Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen** (Anämie): Ihr Arzt wird regelmäßig die Anzahl der roten Blutkörperchen kontrollieren. Symptome einer Anämie sind unter anderem Kurzatmigkeit und Müdigkeit.
- **Niedrige Anzahl von Blutplättchen:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn irgendwelche ungewöhnlichen Blutergüsse oder Blutungen auftreten.
- **Müdigkeit**
- **Übelkeit**
- **Verstopfung**
- **Schwächegefühl**
- **Blut im Urin.** Informieren Sie Ihren Arzt oder das Krankenpflegepersonal, wenn Sie Blut im Urin sehen.
- **Rückenschmerzen**
- **Appetitverlust**
- **Fieber**
- **Kurzatmigkeit**
- **Magen-/Bauchschmerzen**
- **veränderter Geschmackssinn**
- **Husten**
- **Gelenkschmerzen**
- **Haarausfall**
- **Taubheit, Kribbeln, Brennen oder Gefühlsstörungen in Händen oder Füßen**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen haben, die Sie belasten oder die nicht abklingen.

Es sind nicht alle möglichen Nebenwirkungen von JEV TANA aufgeführt. Weitere Informationen erhalten Sie von Ihrem Arzt oder Apotheker.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

Zur medizinischen Beratung über Nebenwirkungen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. Nebenwirkungen können Sie auch der FDA unter 1-800-FDA-1088 melden.

Allgemeine Informationen über JEVTANA

Medikamente werden manchmal für andere Zwecke als die in einer Gebrauchsinformation für Patienten angegebenen verschrieben.

Diese Packungsbeilage enthält eine Zusammenfassung der wichtigsten Angaben zu JEVTANA. Wenn Sie mehr wissen möchten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Sie können Ihren Arzt oder Apotheker um Informationen zu JEVTANA, die für medizinische Fachkräfte verfasst wurden, bitten.

Weitere Informationen finden Sie unter www.sanofi-aventis.us oder rufen Sie unter der Nummer 1-800-633-1610 an.

Was enthält JEVTANA?

Arzneilich wirksamer Bestandteil: Cabazitaxel

Hilfsstoff: Polysorbat 80

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807

Herausgegeben im Juni 2010

JEVTANA[®] ist eine eingetragene Handelsmarke von sanofi-aventis.

©2010 sanofi-aventis U.S. LLC

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.

Es handelt sich bei diesem Dokument um eine von Sanofi-Aventis erstellte, deutsche Übersetzung der englisch-sprachigen US-Fachinformation.