

**ANEXO I**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

JEVTANA 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un ml de concentrado contiene 40 mg de cabazitaxel.

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

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

Nota: tanto el vial del concentrado de JEVTA 60 mg/1,5 ml (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como el del vial de disolvente (volumen de llenado: 5,67 ml) contienen un sobrelleñado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrelleñado asegura que después de la dilución con el contenido **COMPLETO** del disolvente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

### Excipiente con efecto conocido

Polisorbato 80 (E 433) 1,56 g en cada vial de 60 mg de concentrado, lo que equivale a 1,04 g/mL (ver sección 4.4).

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

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

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

El disolvente es una solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

JEVTANA en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel (ver sección 5.1).

### **4.2. Posología y forma de administración**

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

### Premedicación

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

- antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y
- antagonistas H<sub>2</sub> (ver sección 4.4).

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

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

#### Posología

La dosis recomendada de JEVTA es  $25 \text{ mg/m}^2$  administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

#### Ajustes de la dosis

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

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

| Reacciones adversas   | Modificación de la dosis   |
|---|--|
| Neutropenia prolongada grado $\geq 3$ (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF                           | Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea $> 1\ 500 \text{ células/mm}^3$ , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de $25 \text{ mg/m}^2$ a $20 \text{ mg/m}^2$ .                               |
| Neutropenia febril o infección neutropénica   | Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea $> 1\ 500 \text{ células/mm}^3$ , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de $25 \text{ mg/m}^2$ a $20 \text{ mg/m}^2$ . |
| Diarrea grado $\geq 3$ o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y electrolitos | Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de $25 \text{ mg/m}^2$ a $20 \text{ mg/m}^2$ .  |
| Neuropatía periférica grado $\geq 2$  | Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de $25 \text{ mg/m}^2$ a $20 \text{ mg/m}^2$ .   |

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con  $20 \text{ mg/m}^2$ , se puede considerar una reducción adicional de dosis a  $15 \text{ mg/m}^2$  o la interrupción de JEVTA. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de  $20 \text{ mg/m}^2$  son limitados.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $>1$  a  $\leq 1,5 \times$  límite normal superior (LNS) o aspartato aminotransferasa (AST)  $>1,5 \times$  LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a  $20 \text{ mg/m}^2$ . La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total  $>1,5$  a  $\leq 3,0 \times$  LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de  $15 \text{ mg/m}^2$ . Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder  $15 \text{ mg/m}^2$ . Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total  $>3 \times$  LNS) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, no requiriendo hemodiálisis. Los pacientes que presentan enfermedad renal en

estado terminal (aclaramiento de creatinina ( $\text{CL}_{\text{CR}} < 15 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Uso concomitante de medicamentos*

Deben evitarse los medicamentos concomitantes que son inductores potentes o inhibidores potentes de la actividad CYP3A. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una reducción de la dosis de cabazitaxel de un 25 % (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

JEVTANA es para vía intravenosa.

Para las instrucciones sobre la preparación y administración del medicamento, ver sección 6.6.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano.

JEVTANA no se debe mezclar con ningún otro medicamento de los mencionados en la sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Recuento de neutrófilos menor de  $1\ 500/\text{mm}^3$ .
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total  $>3 \times \text{LNS}$ ).
- Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

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

#### Supresión de la médula ósea

Puede ocurrir supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (ver “Riesgo de neutropenia” y “Anemia” a continuación en sección 4.4).

#### Riesgo de neutropenia

Los pacientes tratados con cabazitaxel podrían recibir G-CSF en profilaxis, según las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC) y/o las directrices institucionales vigentes, para reducir el riesgo o tratar las complicaciones de la neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >

65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades graves) que los predisponen a un aumento de las complicaciones derivadas de la neutropenia prolongada, debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

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

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

Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (ver sección 4.3).

#### Trastornos gastrointestinales

Podrían ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave, síntomas tales como dolor abdominal y sensibilidad, fiebre, estreñimiento persistente, diarrea, con o sin neutropenia, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Podría ser necesario el retraso o la interrupción del tratamiento con cabazitaxel.

#### *Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación*

Si los pacientes experimentan diarrea tras la administración de cabazitaxel, pueden ser tratados con medicamentos antidiarreicos de uso común. Deben tomarse las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes. La diarrea puede aparecer más frecuentemente en pacientes que hayan recibido radiación abdomino-pélvica previa. La deshidratación es más frecuente en pacientes de 65 años o más. Se deben tomar las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes y monitorizar y corregir los niveles séricos de electrolitos, especialmente de potasio. Podría ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis para la diarrea grado  $\geq 3$  (ver sección 4.2). Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, podrían ser tratados con los antieméticos frecuentemente utilizados.

#### *Riesgo de reacciones gastrointestinales graves*

Se han notificado en pacientes tratados con cabazitaxel, hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo (ileus), colitis, incluyendo desenlace mortal (ver sección 4.8). Se recomienda precaución con el tratamiento de pacientes con más riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, pacientes de edad avanzada, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica o enfermedad gastrointestinal, tales como ulceración o sangrado GI.

#### Neuropatía periférica

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

#### Anemia

Se ha observado anemia en pacientes en tratamiento con cabazitaxel (ver sección 4.8). Antes del tratamiento con cabazitaxel y si el paciente tiene síntomas o signos de anemia o pérdida de sangre, se debe comprobar la hemoglobina y el hematocrito. Se recomienda precaución en pacientes con hemoglobina  $< 10 \text{ g/dl}$  y se deben tomar medidas adecuadas según indicación clínica.

#### Riesgo de insuficiencia renal

Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación grave por diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se han observado casos de insuficiencia renal incluyendo casos con

desenlace fatal. Si esto ocurre deben tomarse las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar a los pacientes intensivamente.

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

#### Trastornos respiratorios

Se ha notificado neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, y podría estar asociado a desenlace mortal (ver sección 4.8).

Si se desarrollaran nuevos síntomas pulmonares o hubiera un empeoramiento de los mismos, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente, examinados inmediatamente, y tratados de manera apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con cabazitaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso temprano del tratamiento específico para cada situación podría ayudar a mejorar el estado del paciente. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la reanudación del tratamiento con cabazitaxel.

#### Riesgo de arritmias cardiacas

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Está contraindicado el tratamiento con JEVTA en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total  $> 3 \times$  LNS) (ver secciones 4.3 y 5.2).

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $> 1$  a  $\leq 1,5 \times$  LNS o AST  $> 1,5 \times$  LNS) (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.5). Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.5).

#### Excipientes

Este medicamento contiene 573 mg de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente. La cantidad en la dosis de este medicamento es equivalente a menos de 11 ml de cerveza o 5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto perceptible. Sin embargo, se deben tomar precauciones especiales en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática, epilepsia y pacientes con antecedentes de alcoholismo.

#### Polisorbato 80 (E 433)

Este medicamento contiene 1,56 g de polisorbato 80 en cada vial de 60 mg de concentrado, lo que equivale a 1,04 g/mL. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Los polisorbatos pueden tener efecto cardiovascular (hipotensión / depresión cardíaca). Se debe considerar reducir la velocidad de perfusión para minimizar el riesgo de efectos cardiovasculares.

Se debe considerar el potencial del polisorbato para la prolongación del QT y las torsades de pointes cuando se utiliza concomitantemente con medicamentos que prolongan el intervalo QT/QTc o para pacientes con síndrome congénito.

#### Medida anticonceptiva

Los hombres deben utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con cabazitaxel (ver sección 4.6).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

##### Inhibidores del CYP3A

La administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.4).

La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tiene ningún efecto en el aclaramiento de cabazitaxel.

##### Inductores del CYP3A

La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a una disminución del 17% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.4). Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

##### OATP1B1

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

##### Vacunas

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Medida anticonceptiva

Debido al riesgo genotóxico de cabazitaxel (ver sección 5.3), los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con cabazitaxel.

##### Embarazo

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

Cabazitaxel no está indicado para el uso en mujeres.

### Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche (ver sección 5.3).

### Fertilidad

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

A los hombres que van a ser tratados con cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Cabazitaxel tiene una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar fatiga y mareo. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de JEVITANA en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 3 estudios aleatorizados, abierto y controlados (TROPIC, PROSELICA y CARD) con un total de 1 092 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que fueron tratados con 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel, una vez cada 3 semanas. Los pacientes recibieron una mediana de 6 a 7 ciclos de cabazitaxel.

Las incidencias del análisis combinado de estos 3 ensayos se presentan a continuación y en la lista tabulada.

Las reacciones adversas de todos los grados más frecuentes fueron anemia (99,0%), leucopenia (93,0%), neutropenia (87,9%), trombocitopenia (41,1%), diarrea (42,1%), fatiga (25,0%) y astenia (15,4%). Las reacciones adversas de grado ≥3 más frecuentes que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes fueron neutropenia (73,1%), leucopenia (59,5%), anemia (12,0%), neutropenia febril (8,0%) y diarrea (4,7%).

En pacientes tratados con cabazitaxel, la interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió con frecuencias similares en los 3 estudios (18,3% en TROPIC, 19,5% en PROSELICA y 19,8% en CARD). Las reacciones adversas más frecuentes (> 1,0%) que dieron lugar a la interrupción de cabazitaxel fueron hematuria, fatiga y neutropenia.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están descritas en la tabla 2, según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia de MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica según el CTCAE 4.0 (grado ≥3 = G≥3). Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona del análisis combinado (n=1 092)

| Clasificación por órganos y sistemas            | Reacción adversa                      | Todos los grados n (%) |            | Grado ≥ 3 n (%) |
|---|---------------------------------------|------------------------|------------|-----------------|
|   |                                       | Muy frecuentes         | Frecuentes |                 |
| Infecciones e infestaciones                     | Infección/sepsis neutropénica*        |                        | 48 (4,4)   | 42 (3,8)        |
|   | Shock séptico                         |                        | 10 (0,9)   | 10 (0,9)        |
|   | Sepsis                                |                        | 13 (1,2)   | 13 (1,2)        |
|   | Celulitis                             |                        | 8 (0,7)    | 3 (0,3)         |
|   | Infección del tracto urinario         |                        | 103 (9,4)  | 19 (1,7)        |
|   | Gripe                                 |                        | 22 (2,0)   | 0               |
|   | Cistitis                              |                        | 22 (2,0)   | 2 (0,2)         |
|   | Infección de vías respiratorias altas |                        | 23 (2,1)   | 0               |
|   | Herpes zoster                         |                        | 14 (1,3)   | 0               |
|   | Candidiasis                           |                        | 11 (1,0)   | 1 (<0,1)        |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia <sup>a</sup> *            | 950 (87,9)             |            | 790 (73,1)      |
|   | Anemia <sup>a</sup>                   | 1 073 (99,0)           |            | 130 (12,0)      |
|   | Leucopenia <sup>a</sup>               | 1 008 (93,0)           |            | 645 (59,5)      |
|   | Trombocitopenia <sup>a</sup>          | 478 (44,1)             |            | 44 (4,1)        |
|   | Neutropenia febril                    |                        | 87 (8,0)   | 87 (8,0)        |
| Trastornos del sistema inmunológico             | Hipersensibilidad                     |                        |            | 7 (0,6)         |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    | Disminución del apetito               | 192 (17,6)             |            | 11 (1,0)        |
|   | Deshidratación                        |                        | 27 (2,5)   | 11 (1,0)        |
|   | Hiperglucemia                         |                        | 11 (1,0)   | 7 (0,6)         |
|   | Hipopotasemia                         |                        | 8 (0,7)    | 2 (0,2)         |
| Trastornos psiquiátricos                        | Insomnio                              | 45 (4,1)               |            | 0               |
|   | Ansiedad                              | 13 (1,2)               |            | 0               |
|   | Estado de confusión                   | 12 (1,1)               |            | 2 (0,2)         |
| Trastornos del sistema nervioso                 | Disgeusia                             | 64 (5,9)               |            | 0               |
|   | Trastornos del gusto                  |                        | 56 (5,1)   | 0               |
|   | Neuropatía periférica                 |                        | 40 (3,7)   | 2 (0,2)         |
|   | Neuropatía sensorial periférica       |                        | 89 (8,2)   | 6 (0,5)         |
|   | Polineuropatía                        |                        | 9 (0,8)    | 2 (0,2)         |
|   | Parestesia                            |                        | 46 (4,2)   | 0               |
|   | Hipoestesia                           |                        | 18 (1,6)   | 1 (<0,1)        |
|   | Mareo                                 |                        | 63 (5,8)   | 0               |
|   | Cefalea                               |                        | 56 (5,1)   | 1 (<0,1)        |
|   | Letargia                              |                        | 15 (1,4)   | 1 (<0,1)        |
|   | Ciática                               |                        | 9 (0,8)    | 1 (<0,1)        |
| Trastornos oculares                             | Conjuntivitis                         | 11 (1,0)               |            | 0               |
|   | Aumento de la                         | 22 (2,0)               |            | 0               |

| Clasificación por órganos y sistemas                | Reacción adversa               | Todos los grados n (%) |            | Grado ≥ 3 n (%)  |
|---|--------------------------------|------------------------|------------|------------------|
|   |                                | Muy frecuentes         | Frecuentes |                  |
| Infecciones e infestaciones                         | Infección/sepsis neutropénica* |                        | 48 (4,4)   | 42 (3,8)         |
|   | lacrimation                    |                        |            |                  |
| Trastornos del oído y del laberinto                 | Tinnitus                       |                        |            | 7 (0,6)          |
|   | Vértigo                        |                        | 15 (1,4)   | 1 (<0,1)         |
| Trastornos cardíacos*                               | Fibrilación auricular          |                        | 14 (1,3)   | 5 (0,5)          |
|   | Taquicardia                    |                        | 11 (1,0)   | 1 (<0,1)         |
| Trastornos vasculares                               | Hipotensión                    |                        | 38 (3,5)   | 5 (0,5)          |
|   | Trombosis venosa profunda      |                        | 12 (1,1)   | 9 (0,8)          |
|   | Hipertensión                   |                        | 29 (2,7)   | 12 (1,1)         |
|   | Hipotensión ortostática        |                        |            | 6 (0,5)          |
|   | Sofoco                         |                        | 23 (2,1)   | 1 (<0,1)         |
|   | Rubor                          |                        |            | 9 (0,8)          |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea                         |                        | 97 (8,9)   | 9 (0,8)          |
|   | Tos                            |                        | 79 (7,2)   | 0                |
|   | Dolor orofaríngeo              |                        | 26 (2,4)   | 1 (<0,1)         |
|   | Neumonía                       |                        | 26 (2,4)   | 16 (1,5)         |
|   | Embolia pulmonar               |                        | 30 (2,7)   | 23 (2,1)         |
| Trastornos gastrointestinales                       | Diarrea                        | 460 (42,1)             |            | 51 (4,7)         |
|   | Náuseas                        | 347 (31,8)             |            | 14 (1,3)         |
|   | Vómitos                        | 207 (19,0)             |            | 14 (1,3)         |
|   | Estreñimiento                  | 202 (18,5)             |            | 8 (0,7)          |
|   | Dolor abdominal                |                        | 105 (9,6)  | 15 (1,4)         |
|   | Dispepsia                      |                        | 53 (4,9)   | 0                |
|   | Dolor abdominal superior       |                        | 46 (4,2)   | 1 (<0,1)         |
|   | Hemorroides                    |                        | 22 (2,0)   | 0                |
|   | Reflujo gastroesofágico        |                        | 26 (2,4)   | 1 (<0,1)         |
|   | Hemorragia rectal              |                        | 14 (1,3)   | 4 (0,4)          |
|   | Sequedad de boca               |                        | 19 (1,7)   | 2 (0,2)          |
|   | Distensión abdominal           |                        | 14 (1,3)   | 1 (<0,1)         |
|   | Estomatitis                    |                        | 46 (4,2)   | 2 (0,2)          |
|   | Íleo*                          |                        |            | 7 (0,6) 5 (0,5)  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Gastritis                      |                        |            | 10 (0,9) 0       |
|   | Colitis*                       |                        |            | 10 (0,9) 5 (0,5) |
|   | Perforación gastrointestinal   |                        |            | 3 (0,3) 1 (<0,1) |
|   | Hemorragia gastrointestinal    |                        |            | 2 (0,2) 1 (<0,1) |
|   | Alopecia                       | 80 (7,3)               |            | 0                |
| Trastornos de las uñas                              | Sequedad de boca               | 23 (2,1)               |            | 0                |
|   | Eritema                        |                        | 8 (0,7)    | 0                |
|   | Trastornos de las uñas         | 18 (1,6)               |            | 0                |
| Trastornos  | Dolor de espalda               | 166 (15,2)             |            | 24 (2,2)         |

| Clasificación por órganos y sistemas                                    | Reacción adversa                         | Todos los grados n (%) |            | Grado ≥ 3 n (%) |
|---|--|------------------------|------------|-----------------|
|   |  | Muy frecuentes         | Frecuentes |                 |
| Infecciones e infestaciones musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Infección/sepsis neutropénica*           |                        | 48 (4,4)   | 42 (3,8)        |
|   | Artralgia                                |                        | 88 (8,1)   | 9 (0,8)         |
|   | Dolor en extremidades                    |                        | 76 (7,0)   | 9 (0,8)         |
|   | Espasmos musculares                      |                        | 51 (4,7)   | 0               |
|   | Mialgia                                  |                        | 40 (3,7)   | 2 (0,2)         |
|   | Dolor músculo esquelético de pecho       |                        | 34 (3,1)   | 3 (0,3)         |
|   | Pérdida de fuerza muscular               |                        | 31 (2,8)   | 1 (0,2)         |
|   | Dolor en el costado                      |                        | 17 (1,6)   | 5 (0,5)         |
| Trastornos renales y urinarios  | Insuficiencia renal aguda                |                        | 21 (1,9)   | 14 (1,3)        |
|   | Insuficiencia renal                      |                        |            | 8 (0,7) 6 (0,5) |
|   | Disuria                                  |                        | 52 (4,8)   | 0               |
|   | Cólico renal                             |                        | 14 (1,3)   | 2 (0,2)         |
|   | Hematuria                                |                        | 205 (18,8) | 33 (3,0)        |
|   | Polaquiuria                              |                        | 26 (2,4)   | 2 (0,2)         |
|   | Hidronefrosis                            |                        | 25 (2,3)   | 13 (1,2)        |
|   | Retención urinaria                       |                        | 36 (3,3)   | 4 (0,4)         |
|   | Incontinencia urinaria                   |                        | 22 (2,0)   | 0               |
|   | Obstrucción de uréteres                  |                        |            | 8 (0,7) 6 (0,5) |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                         | Dolor pélvico                            |                        | 20 (1,8)   | 5 (0,5)         |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración       | Fatiga                                   | 333 (30,5)             |            | 42 (3,8)        |
|   | Astenia                                  | 227 (20,8)             |            | 32 (2,9)        |
|   | Pirexia                                  |                        | 90 (8,2)   | 5 (0,5)         |
|   | Edema periférico                         |                        | 96 (8,8)   | 2 (0,2)         |
|   | Inflamación de mucosas                   |                        | 23 (2,1)   | 1 (<0,1)        |
|   | Dolor                                    | 36 (3,3)               |            | 7 (0,6)         |
|   | Dolor torácico                           | 11 (1,0)               |            | 2 (0,2)         |
|   | Edema                                    |                        | 8 (0,7)    | 1 (<0,1)        |
|   | Escalofríos                              | 12 (1,1)               |            | 0               |
|   | Malestar general                         | 21 (1,9)               |            | 0               |
| Exploraciones complementarias   | Pérdida de peso                          |                        | 81 (7,4)   | 0               |
|   | Aumento de la aspartato aminotransferasa |                        | 13 (1,2)   | 1 (<0,1)        |
|   | Aumento de las transaminasas             |                        | 7 (0,6)    | 1 (0<0,1)       |

\* basado en valores de laboratorio

\* ver detalles en la sección siguiente

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados*

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

La incidencia de neutropenia grado  $\geq 3$ , según los datos de laboratorio varió según el uso de G-CSF del 44,7% al 76,7% con la incidencia más baja informada cuando se utilizó profilaxis con G-CSF. De manera similar, la incidencia de neutropenia febril de grado  $\geq 3$  osciló entre el 3,2% y el 8,6%.

Se notificaron complicaciones neutropénicas (que incluyen neutropenia febril, infección/sepsis neutropénica y colitis neutropénica) que en algunos casos tuvieron un desenlace fatal, en el 4,0% de los pacientes cuando se utilizó profilaxis primaria con G-CSF, y en el 12,8% de los pacientes en caso contrario.

##### *Trastornos cardíacos y arritmias*

En el análisis combinado, se notificaron eventos cardíacos en el 5,5% de los pacientes, de los cuales el 1,1% tuvieron arritmias cardíacas grado  $\geq 3$ . La incidencia de taquicardia fue de 1,0 %, de los cuales menos del 0,1% fueron de grado  $\geq 3$ . La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,3 %. Los acontecimientos de insuficiencia cardiaca fueron notificados para 2 pacientes (0,2%), uno de los cuales resultó en desenlace fatal. Un paciente del grupo cabazitaxel falleció por insuficiencia cardiaca. Se notificó fibrilación ventricular fatal en 1 paciente (0,3%), y parada cardiaca en 3 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado por el investigador como relacionado.

##### *Hematuria*

En el análisis combinado, la frecuencia de hematuria en todos los grados fue de 18,8% con 25 mg/m<sup>2</sup> (ver sección 5.1). Cuando se documentaron las causas de confusión, como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o tratamiento con anticoagulante /AINE/ácido acetilsalicílico se identificaron en casi la mitad de los casos.

##### *Otras anomalías de laboratorio*

En el análisis combinado, la incidencia de anemia grado  $\geq 3$ , aumento de AST, ALT y bilirrubina, basada en las anomalías de laboratorio, fue del 12,0%, 1,3%, 1,0% y 0,5%, respectivamente.

##### *Trastornos gastrointestinales*

Se ha observado colitis (incluyendo enterocolitis y enterocolitis neutropénica), y gastritis. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, e íleo (obstrucción intestinal) (ver sección 4.4).

##### *Trastornos respiratorios*

Se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) casos de neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, algunas veces mortal (ver sección 4.4).

##### *Trastornos renales y urinarios*

Se ha notificado, de forma poco frecuente, cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación, incluyendo cistitis hemorrágica.

#### Población pediátrica

Ver sección 4.2.

#### Otras poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

De entre los 1 092 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> en los estudios para cáncer de próstata, 755 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 238 pacientes de más de 75 años.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas no hematológicas en porcentajes  $\geq 5\%$  más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes más jóvenes: fatiga (33,5% frente a

23,7%), astenia (23,7% frente a 14,2%), estreñimiento (20,4% frente a 14,2%) y disnea (10,3% frente a 5,6%) respectivamente. La neutropenia (90,9% frente a 81,2%) y trombocitopenia (48,8% frente a 36,1%) fueron también un 5% más altos en pacientes de 65 años de edad o más comparado con pacientes más jóvenes. La neutropenia y la neutropenia febril grado  $\geq 3$  se notificaron con las tasas de diferencia más altas entre ambos grupos de edad (respectivamente un 14% y un 4% más en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con pacientes <65 años) (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9. Sobredosis**

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

##### Mecanismo de acción

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

##### Efectos farmacodinámicos

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

##### Eficacia y seguridad clínica

La eficacia y seguridad de JEVATANA en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en un ensayo clínico en fase III (estudio EFC6193), aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, en pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración previamente tratados con un régimen que contenía docetaxel.

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

Las variables secundarias incluyeron supervivencia libre de progresión [SLP (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del tumor, progresión del antígeno prostático específico (PSA), progresión del dolor, o muerte debida a cualquier causa, lo que sucediera primero)]. La respuesta tumoral basada en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), progresión del PSA (definida como un aumento  $\geq 25\%$  o  $> 50\%$  en el PSA de los que no responden o de los que responden, respectivamente), respuesta del PSA (disminución del 50%, como mínimo, en los niveles séricos de PSA), progresión del dolor [evaluada utilizando la escala de intensidad de dolor presente (PPI) mediante el cuestionario de McGill-Melzack y una escala analgésica (AS)] y respuesta al dolor (definida como una reducción de más de 2 puntos desde el nivel basal medio de PPI, sin

aumento concomitante de AS, o una reducción ≥ 50% del uso analgésico desde la AS media basal sin aumento concomitante del dolor).

Se aleatorizaron un total de 755 pacientes para recibir JEVTA 25 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=378), o para recibir 12 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona, por vía intravenosa, cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos, con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=377).

Este ensayo incluyó pacientes mayores de 18 años, con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, con enfermedad medible por los criterios RECIST o no medible, con niveles incrementados de PSA o aparición de nuevas lesiones, Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)-PS de 0 a 2. Los pacientes tenían que tener neutrófilos >1 500/mm<sup>3</sup>, plaquetas >100000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina >10 g/dl, creatinina <1,5 x LNS, bilirrubina total <1 x LNS, AST y ALT <1,5 x LNS.

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

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

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

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

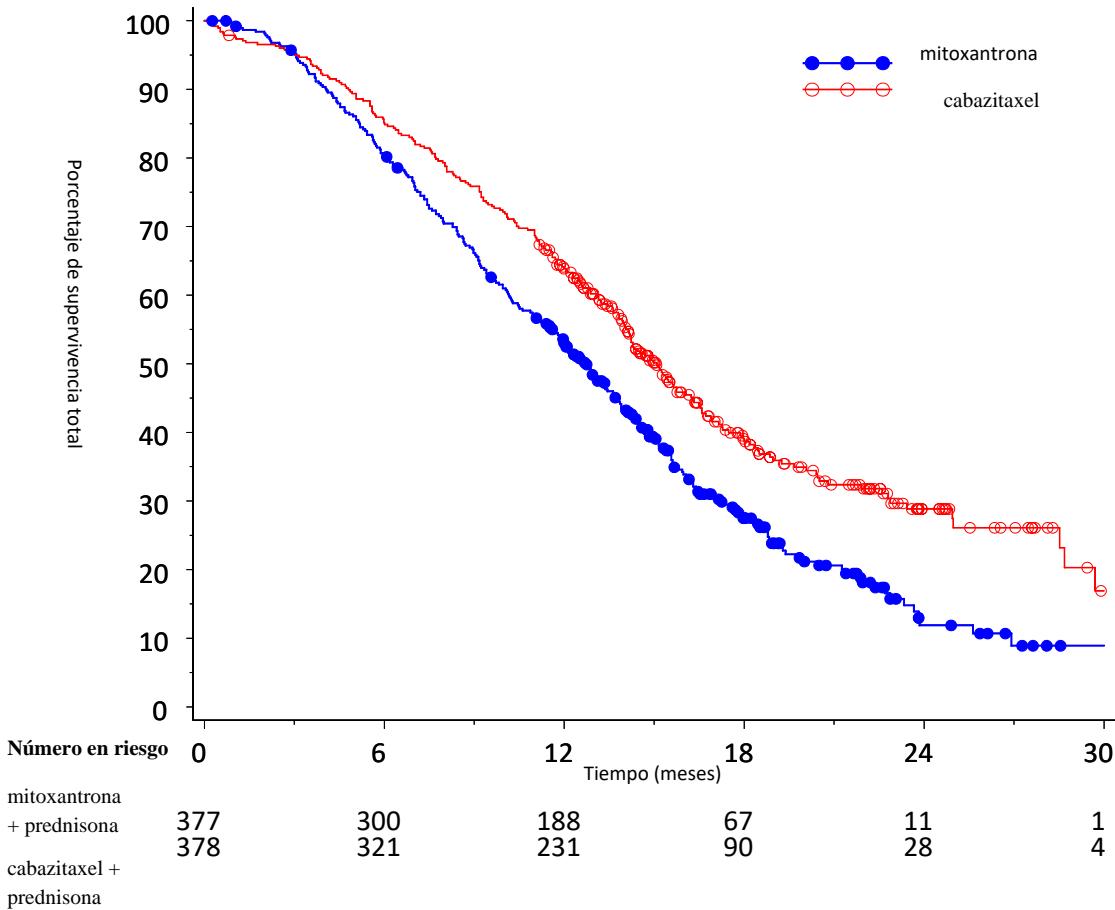
Un subgrupo de 59 pacientes recibió dosis acumulativas de docetaxel < 225 mg/m<sup>2</sup> (29 pacientes en el brazo JEVTA, 30 pacientes en el brazo mitoxantrona). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en este grupo de pacientes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabla 3 – Eficacia de JEVTA en el estudio EFC6193 en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

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

<sup>1</sup> HR calculado usando el modelo Cox; una razón de riesgos menor de 1 favorece a JEVTA

Figura 1: Curvas de supervivencia global de Kaplan Meier (EFC6193)



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

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

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

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

En un ensayo fase III abierto aleatorizado, internacional, multicéntrico, de no inferioridad (estudio EFC11785), se aleatorizaron 1 200 pacientes con cáncer de próstata metástasico resistente a la castración, previamente tratados con una pauta terapéutica que contiene docetaxel, para recibir cabazitaxel a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> (n=602) o 20 mg/m<sup>2</sup> (n=598). La supervivencia global (OS) fue la variable principal de eficacia.

Este estudio alcanzó su objetivo principal demostrando la no inferioridad de cabazitaxel a 20 mg/m<sup>2</sup> comparado con 25 mg/m<sup>2</sup> (ver tabla 4). Un porcentaje estadísticamente significativo más alto de pacientes (p<0,001) mostró una respuesta de PSA en el grupo 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9%) comparado con el grupo 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5%). Se observó un riesgo estadísticamente significativo mayor de progresión de PSA en pacientes con dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> (HR 1,195; IC del 95%: 1,025 a 1,393). No hubo diferencias

estadísticamente significativas respecto a las otras variables secundarias (SLP, respuesta tumoral y del dolor, progresión tumoral y del dolor, y cuatro subcategorías de FACT-P).

Tabla 4 – Supervivencia global en el estudio EFC11785 en el brazo cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> versus brazo cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> (Análisis de intención de tratar) – Variable principal de eficacia

|   | <b>CBZ20 + PRED<br/>n=598</b> | <b>CBZ25 + PRED<br/>n=602</b> |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Supervivencia global</b>                   |                               |                               |
| Número de muertes, n (%)                      | 497 (83,1%)                   | 501 (83,2%)                   |
| Mediana de supervivencia (IC del 95%) (meses) | 13,4 (12,19 a 14,88)          | 14,5 (13,47 a 15,28)          |
| Razón de Riesgos (HR) <sup>a</sup>            |                               |                               |
| versus CBZ25+PRED                             | 1,024                         | -                             |
| UCI unilateral 98,89%                         | 1,184                         | -                             |
| LCI unilateral 95%                            | 0,922                         | -                             |

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednisona/Prednisolona

IC= intervalo de confianza, LCI (por sus siglas en inglés)=límite inferior del intervalo de confianza, UCI (por sus siglas en inglés)= límite superior del intervalo de confianza

<sup>a</sup> La razón de riesgos está estimada usando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Una razón de riesgos < 1 indica un menor riesgo de cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> respecto a 25 mg/m<sup>2</sup>.

El perfil de seguridad de cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> observado en el estudio EFC11785 fue de manera cualitativa y cuantitativa similar al observado en el estudio EFC6193. El estudio EFC11785 demostró un mejor perfil de seguridad para la dosis de cabazitaxel de 20 mg/m<sup>2</sup>.

Tabla 5 – Resumen de los datos de seguridad para el brazo cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> versus brazo cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> en el estudio EFC11785

|  | <b>CBZ20+PRED<br/>n=580</b>   | <b>CBZ25+PRED<br/>n=595</b>   |
|--|---|---|
| Mediana del número de ciclos/mediana de la duración del tratamiento  | 6/18 semanas  | 7/21 semanas  |
| Número de pacientes con reducción de dosis n (%)                     | De 20 a 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0%)<br>De 15 ta 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6%) | De 25 a 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5%)<br>De 20 a 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2%)<br>De 15 a 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2%) |
| <b>Todos los grados de reacciones adversas<sup>a</sup> (%)</b>       |   |   |
| Diarrea  | 30,7  | 39,8  |
| Náuseas  | 24,5  | 32,1  |
| Fatiga   | 24,7  | 27,1  |
| Hematuria  | 14,1  | 20,8  |
| Astenia  | 15,3  | 19,7  |
| Disminución del apetito  | 13,1  | 18,5  |
| Vómitos  | 14,5  | 18,2  |
| Estreñimiento  | 17,6  | 18,0  |
| Dolor de espalda   | 11,0  | 13,9  |
| Neutropenia clínica  | 3,1   | 10,9  |
| Infección del tracto urinario  | 6,9   | 10,8  |
| Neuropatía sensorial periférica                                      | 6,6   | 10,6  |
| Disgeusia  | 7,1   | 10,6  |
| <b>Reacciones adversas grado <math>\geq</math> 3<sup>b</sup> (%)</b> |   |   |
| Neutropenia clínica  | 2,4   | 9,6   |

|  |      |      |
|--|------|------|
| Neutropenia febril                             | 2,1  | 9,2  |
| <b>Anomalías hematológicas<sup>c</sup> (%)</b> |      |      |
| Neutropenia grado $\geq 3$                     | 41,8 | 73,3 |
| Anemia grado $\geq 3$                          | 9,9  | 13,7 |
| Trombocitopenia grado $\geq 3$                 | 2,6  | 4,2  |

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednisona/Prednisolona

a Todos los grados de reacciones adversas con una incidencia mayor del 10%

b Reacciones adversas grado  $\geq 3$  con una incidencia mayor del 5%

c Basado en valores de laboratorio

En un estudio de fase IV prospectivo, multinacional, aleatorizado, controlado con comparador activo y abierto (estudio LPS14201/CARD), 255 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm), tratados previamente en cualquier orden con un régimen que contiene docetaxel y con un agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR (abiraterona o enzalutamida, con progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento), se aleatorizaron para recibir 25 mg/m<sup>2</sup> de JEVANA cada 3 semanas más prednisona/prednisolona 10 mg al día (n=129) o agentes diana a AR (abiraterona 1 000 mg una vez al día más prednisona/prednisolona 5 mg dos veces al día o enzalutamida 160 mg una vez al día) (n=126). La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) según la definición del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Las variables secundarias incluyeron la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la respuesta del PSA y la respuesta tumoral.

Las características demográficas y de la enfermedad se equilibraron entre los brazos de tratamiento. Al inicio, la mediana de edad general era de 70 años, el 95% de los pacientes tenía un ECOG PS de 0 a 1 y la mediana de la puntuación de Gleason era de 8. El sesenta y uno por ciento (61%) de los pacientes habían recibido tratamiento previo con un agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR después de docetaxel previo.

El estudio cumplió su criterio de variable primaria: la SLPr fue significativamente más prolongada con JEVANA en comparación con el agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR (8,0 meses frente a 3,7 respectivamente), con una reducción del 46% en el riesgo de progresión radiográfica en comparación con el agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR (ver tabla 6 y figura 2).

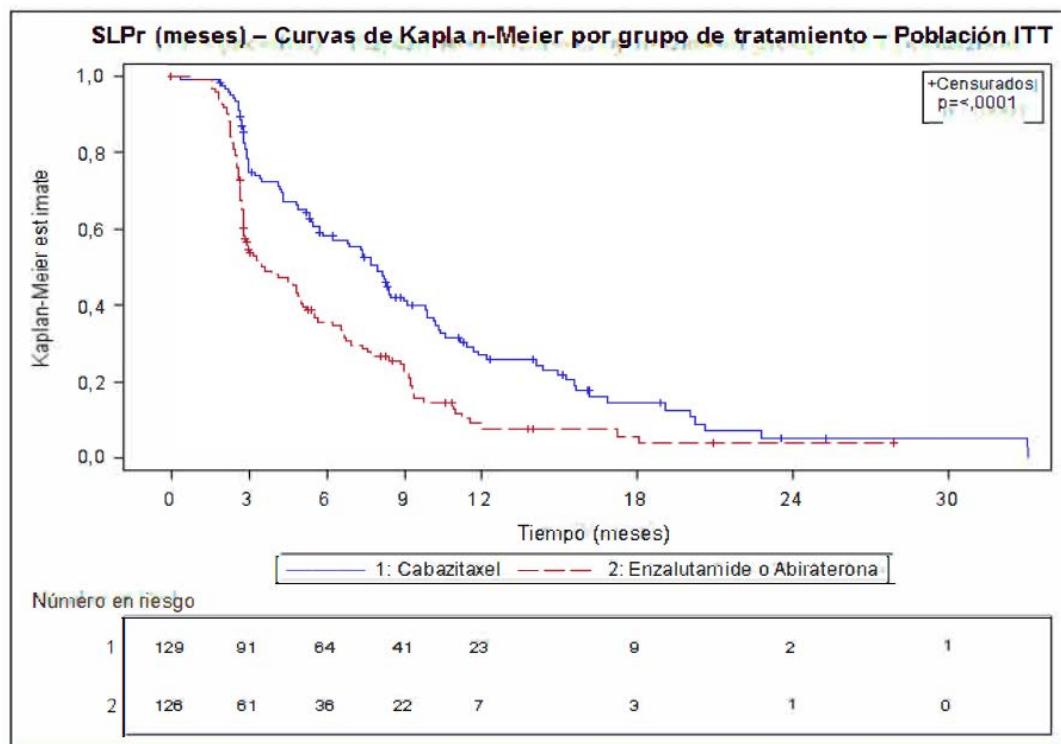
Tabla 6 - Eficacia de JEVANA en el estudio CARD en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (análisis por intención de tratar) - Supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr)

|   | JEVANA<br>+ prednisona/prednisolona<br>+ G-CSF<br><br>n=129 | Agente diana dirigido<br>contra el receptor antiandrogénico<br>AR:<br>Abiraterona +<br>prednisona/prednisolona<br>or<br>Enzalutamide<br><br>n=126 |
|---|---|---|
| Número de eventos en la fecha de corte de los datos (%) | 95 (73,6%)<br>8,0 (5,7 a 9,2)                               | 101 (80,2%)<br>3,7 (2,8 a 5,1)  |
| Mediana SLPr (meses) (95% IC)                           |   |   |
| Razón de Riesgos (HR) (95% IC)                          |   | 0,54 (0,40 a 0,73)  |

|                      |          |
|----------------------|----------|
| Valor p <sup>1</sup> | < 0,0001 |
|----------------------|----------|

<sup>1</sup> Test de orden logarítmico estratificado, umbral de significación 0,05

Figura 2 – Variable primaria: Curva de Kaplan-Meier de SLPr (población ITT)



Las marcas en las gráficas indican datos censurados

Los análisis de subgrupos planificados para la SLPr basados en factores de estratificación en la aleatorización arrojaron una razón de riesgos (hazard ratio) de 0,61 (IC del 95%: 0,39 a 0,96) en pacientes que recibieron un agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR antes de docetaxel y una razón de riesgos de 0,48 (IC del 95%: 0,32 a 0,70) en pacientes que recibieron antes un agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR después de docetaxel.

JEVTANA fue estadísticamente superior a los comparadores dirigidos contra el receptor androgénico (AR) para cada uno de las variables secundarias clave con valor alfa, incluida la supervivencia global (13,6 meses para el brazo de JEVTAÑA frente a 11,0 meses para el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR, HR 0,64, IC del 95%: 0,46 a 0,89; p = 0,008), supervivencia libre de progresión (4,4 meses para el brazo de JEVTAÑA frente a 2,7 meses para el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR, HR 0,52; IC del 95%: 0,40 a 0,68), respuesta de PSA confirmada (36,3% para el brazo de JEVTAÑA frente a 14,3% para el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR, p = 0,0003) y mejor respuesta tumoral (36,5% para el brazo de JEVTAÑA frente a 11,5% para el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR, p = 0,004).

El perfil de seguridad de JEVTAÑA 25 mg/m<sup>2</sup> observado en el estudio CARD fue en general consistente con el observado en los estudios TROPIC y PROSELICA (ver sección 4.8). La incidencia de eventos adversos de grado ≥ 3 fue del 53,2% en el brazo de JEVTAÑA frente al 46,0% en el brazo de agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR. La incidencia de eventos adversos graves de grado ≥ 3 fue del 31,7% en el brazo de JEVTAÑA frente al 37,1% en el brazo de agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR. La incidencia de pacientes que interrumpieron

permanentemente el tratamiento del estudio debido a eventos adversos fue del 19,8% en el brazo de JEVNTANA frente al 8,1% en el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR. La incidencia de pacientes que tuvieron un evento adverso que condujo a la muerte fue del 5,6% en el brazo de JEVNTANA frente al 10,5% en el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con JEVNTANA en los diferentes grupos de la población pediátrica en la indicación de cáncer de próstata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Se evaluó JEVNTANA en un estudio abierto, multicéntrico de fase 1/2 realizado en un total de 39 pacientes pediátricos (de entre 4 y 18 años para la parte de la fase 1 del estudio y de 3 a 16 años para la parte de la fase 2 del estudio). La parte de la fase 2 no demostró la eficacia de cabazitaxel como agente único en la población pediátrica con glioma pontino intrínseco difuso (GPID) recurrente o refractario y glioma de alto grado (GAG) tratada con 30 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes incluyendo pacientes con tumores sólidos avanzados (n=69), cáncer de mama metastásico (n=43) y cáncer de próstata metastásico (n=67). Estos pacientes recibieron cabazitaxel, en dosis de 10 a 30 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente o cada 3 semanas.

#### Absorción

Después de 1 hora de administración intravenosa de 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67), la Cmáx fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 107%) y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (Tmáx). El AUC media fue 991 ng.h/ml (CV: 34%).

No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad con la dosis de 10 a 30 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes con tumores sólidos avanzados (n=126).

#### Distribución

El volumen de distribución (Vss) fue 4 870 l (2 640 l/m<sup>2</sup> para un paciente con un área de superficie corporal (BSA) media de 1,84 m<sup>2</sup>), en estado estacionario.

*In vitro*, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue del 89-92% y no fue saturable hasta 50 000 ng/ml, lo que cubre la concentración máxima observada en los ensayos clínicos.

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

#### Metabolismo

Cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado (> 95%), principalmente por la isoenzima CYP3A (80%-90%). Cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Se detectaron siete metabolitos en plasma (incluyendo 3 metabolitos activos derivados de O-demetilaciones), de los cuales el principal supone el 5% de la exposición padre. Se excretan alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel en orina y heces humanas.

Basándose en los estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel en concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal substrato del CYP3A. Sin embargo, un estudio clínico ha mostrado que cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> administrado como una perfusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato sonda del

CYP3A. Por tanto, a dosis terapéuticas, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta de sustratos del CYP3A con cabazitaxel.

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

Cabazitaxel no inhibió *in vitro* las proteínas multifármaco-resistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o los Transportadores de Cationes Orgánicos (OCT1). Cabazitaxel inhibió el transporte de P-glicoproteína (PgP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexato), o los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8) en concentraciones al menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1 (estradiol-17 $\beta$ -glucuronida) en concentraciones de sólo 5 veces a las observadas a nivel clínico. Por tanto el riesgo de interacción con sustratos de MRP, OCT1, PgP, BCRP y OATP1B3 es improbable *in vivo*, con la dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>. Es posible el riesgo de interacción con transportadores OATP1B1, particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión (ver sección 4.5).

#### Eliminación

Tras 1 hora de perfusión intravenosa de 25 mg/m<sup>2</sup> de [<sup>14</sup>C]-cabazitaxel en pacientes, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se eliminó en 2 semanas. Cabazitaxel se excreta principalmente en las heces, como numerosos metabolitos (el 76% de la dosis), mientras que la excreción renal de cabazitaxel y metabolitos supone menos del 4% de la dosis (2,3% como medicamento sin modificar en orina).

Cabazitaxel tuvo un aclaramiento plasmático elevado, 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> para pacientes con una BSA media de 1,84 m<sup>2</sup>) y una semivida terminal larga de 95 horas.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Pacientes pediátricos*

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

##### *Insuficiencia hepática*

Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático.

En un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤3,0 x LNS) no mostró ninguna influencia en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel fue de 20 y 15 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 LNS), se observó una disminución del 39% en el aclaramiento cuando se comparó con pacientes con insuficiencia hepática leve, evidenciando algún efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cabazitaxel. No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.

De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.2, 4.4). JEV TANA está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

##### *Insuficiencia renal*

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluía 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min.) y 59 pacientes con

insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min.) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tenía efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio comparativo farmacocinético en pacientes con tumores sólidos con función renal normal (8 pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en perfusión única IV hasta 25 mg/m<sup>2</sup>.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con cabazitaxel.

Cabazitaxel no indujo mutaciones en el test de mutación reversa en bacterias (Ames). No fue clastogénico en un ensayo *in vitro* en linfocitos humanos (no indujo aberración cromosómica estructural, sino que aumentó el número de células poliploides) e indujo un aumento de micronúcleos en el ensayo *in vivo* en ratas. Estos resultados de genotoxicidad (por un mecanismo aneugénico) son inherentes a la actividad farmacológica del compuesto (inhibición de la despolimerización de tubulina).

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

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

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

#### Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Concentrado  
Polisorbato 80  
Ácido cítrico

#### Disolvente

Etanol 96%

Agua para preparaciones inyectables

#### **6.2. Incompatibilidades**

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

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

#### **6.3. Periodo de validez**

##### Vial sin abrir

3 años.

##### Después de la apertura del vial

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

##### Después de la dilución inicial del concentrado con el disolvente

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

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

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

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

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar.

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

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

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

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

- Disolvente: 4,5 ml de disolvente en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 15 ml cerrado con un tapón de caucho clorobutilo de color gris gris, sellado con una cápsula de aluminio dorada y cubierto con un tapón expulsor *flip-off* de plástico incoloro. Cada vial contiene 4,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo y el sobrellenado asegura, después de la adición del contenido **completo** del vial de disolvente al contenido del vial del concentrado de JEV TANA 60 mg, una concentración de la solución de premezcla de JEV TANA de 10 mg/ml.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Lea detenidamente **TODA** esta sección antes de mezclar y diluir. JEV TANA requiere **DOS** diluciones antes de la administración. Siga las instrucciones de preparación que se proporcionan a continuación.

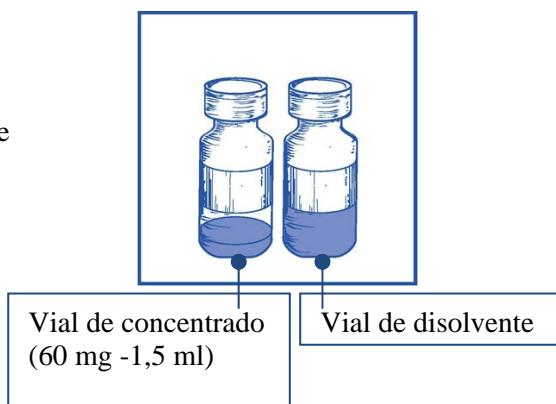
Nota: tanto el vial del concentrado de JEV TANA 60 mg/1,5 ml (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como el del vial de disolvente (volumen de llenado: 5,67 ml) contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido **COMPLETO** del disolvente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

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

### Etapa 1: dilución inicial del concentrado de solución para perfusión con el disolvente proporcionado.

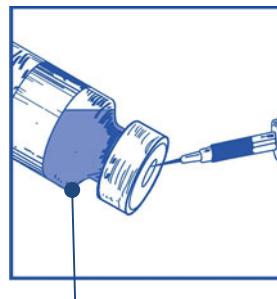
#### Etapa 1.1

Inspeccionar el vial de concentrado y el disolvente proporcionado. La solución de concentrado y de disolvente deben ser transparentes



#### Etapa 1.2

Utilizando una jeringa provista de una aguja fija, extraer de forma aséptica el contenido **completo** del disolvente proporcionado invirtiendo parcialmente el vial



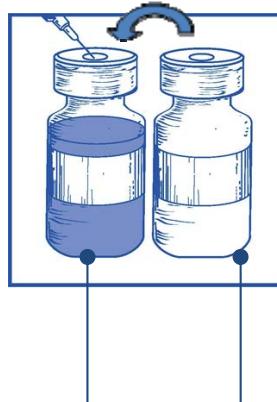
#### Vial de disolvente

#### Etapa 1.3

Inyectar el contenido **completo** en el correspondiente vial de concentrado.

Para limitar todo lo posible la formación de espuma al inyectar el disolvente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente.

Una vez reconstituido, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.



Mezcla concentrado-disolvente  
10 mg/ml

Vial de disolvente

#### Etapa 1.4

Sacar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente y suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta que se obtenga una solución transparente y homogénea. Se pueden tardar unos 45 segundos



Mezcla  
concentrado-disolvente 10 mg/ml

#### Etapa 1.5

Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que la solución es homogénea y transparente.

Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.



Mezcla  
concentrado-disolvente 10 mg/ml

Esta mezcla concentrado-disolvente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberado). La segunda dilución se debe realizar inmediatamente (antes de 1 hora) como se detalla en la Etapa 2.

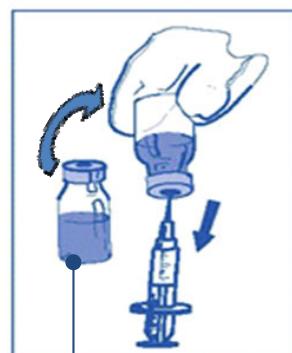
Podría ser necesario más de un vial de mezcla concentrado-disolvente para administrar la dosis prescrita.

## **Etapa 2: segunda dilución (final) para perfusión**

### **Etapa 2.1**

De forma aséptica extraer la cantidad requerida de mezcla concentrado-disolvente (10 mg/ml de cabazitaxel), con una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de JEVITANA requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-disolvente preparada en la Etapa 1.

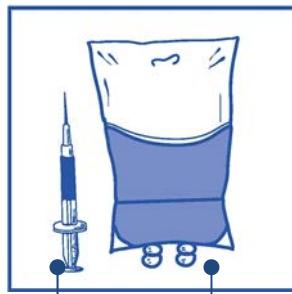
Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en la Etapa 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.



Mezcla concentrado-disolvente 10 mg/ml

### **Etapa 2.2**

Inyectar en un envase estéril sin PVC de solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. La concentración de la solución para perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.

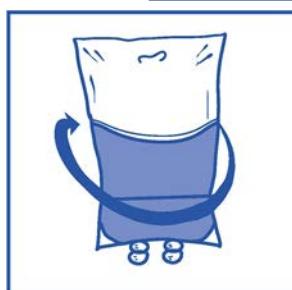


Cantidad requerida de mezcla concentrado-disolvente

Solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión

### **Etapa 2.3**

Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.



### **Etapa 2.4**

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



La solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. No obstante, el tiempo de conservación en uso puede ser más largo bajo las condiciones específicas mencionadas en la sección 6.3. Se recomienda el uso de un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal (también denominado 0,2 micrómetros) durante la administración.

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

JEVANA no se debe mezclar con otros medicamentos que los mencionados.

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/676/001

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

Fecha de autorización: 17 marzo 2011

Fecha de la última renovación: 14 diciembre 2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

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

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

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

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR.

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

**ANEXO III  
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ENVASE EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

JEVTANA 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión  
cabazitaxel

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de concentrado contiene 40 mg de cabazitaxel.  
Un vial de concentrado de 1,5 ml contiene 60 mg de cabazitaxel.  
El vial de concentrado (llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) y el vial de disolvente (5,67 ml) contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que después de la dilución **inicial con el contenido COMPLETO del vial de disolvente proporcionado**, la concentración de cabazitaxel sea 10 mg/ml.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

##### Excipientes

Vial de concentrado: polisorbato 80 y ácido cítrico;  
Vial de disolvente: etanol 96% y agua para preparaciones inyectables.  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Viales para un solo uso.

**PRECAUCIÓN:** se requiere dilución realizada en dos etapas. Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa (perfusión) DESPUÉS de la dilución final.

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

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

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

CITOTÓXICO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Leer el prospecto para la caducidad de la solución diluida.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/676/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

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

**ETIQUETA DEL VIAL PARA EL CONCENTRADO**

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

JEVTANA 60 mg concentrado estéril  
cabazitaxel

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Diluir con TODO el disolvente proporcionado.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1,5 ml  
10 mg/ml después de la primera dilución

**6. OTROS**

Solución para perfusión IV después de la dilución final (ver prospecto).  
Contiene un sobrenegado.

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

**ETIQUETA DEL VIAL PARA EL DISOLVENTE**

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

DISOLVENTE para JEVTANA

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Utilizar el contenido **COMPLETO** para la dilución (ver prospecto).

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

4,5 ml (etanol 96% y agua para preparaciones inyectables).

**6. OTROS**

Este vial contiene un sobrellenado.

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **JEVTANA 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión cabazitaxel**

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es JEVTAÑA y para qué se utiliza**

El nombre de su medicamento es JEVTAÑA. Su denominación común es cabazitaxel. Pertenece a un grupo de medicamentos denominado “taxanos”, utilizados para tratar cánceres.

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

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

#### **2. Qué necesita saber antes de que le administren JEVTAÑA**

##### **No use JEVTAÑA**

- si es alérgico (hipersensible) a cabazitaxel, a otros taxanos, al polisorbato 80 o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si el número de sus glóbulos blancos es muy bajo (número de neutrófilos menor o igual a 1.500/mm<sup>3</sup>),
- si tiene problemas graves de hígado,
- si recientemente ha sido o va a ser vacunado contra la fiebre amarilla.

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

##### **Advertencias y precauciones**

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

Informe a su médico inmediatamente si:

- tiene fiebre. Durante el tratamiento con JEVTAÑA es más probable que se reduzca el número de sus glóbulos blancos. El médico controlará su sangre y su estado general para detectar signos de infecciones. Podría administrarle otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas. Las personas con recuentos celulares bajos pueden desarrollar infecciones que pueden poner en peligro la vida. El primer signo de infección podría ser fiebre, por lo que si tiene fiebre, informe a su médico inmediatamente.
- alguna vez ha tenido cualquier alergia. Durante el tratamiento con JEVTAÑA pueden producirse reacciones alérgicas graves.
- tiene diarrea grave o duradera, se siente mal (náuseas) o está mal (vómitos). Cualquiera de estas situaciones puede producir deshidratación grave. Su médico tendría que ponerle un tratamiento.
- tiene sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies.
- tiene algún problema de sangrado en el intestino o tiene cambios en el color de sus heces o dolor de estómago. Si el sangrado o el dolor es grave, su médico interrumpirá su tratamiento con JEVTAÑA. Esto es porque JEVTAÑA podría incrementar el riesgo de sangrado o desarrollo de perforaciones en la pared intestinal.
- tiene problemas de riñón.
- tiene piel y ojos amarillentos, orina oscura, náuseas intensas (sensación de malestar) o vómitos, ya que pueden ser signos o síntomas de problemas hepáticos.
- nota que el volumen de su orina aumenta o disminuye significativamente.
- tiene sangre en su orina.

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

### **Uso de JEVTAÑA con otros medicamentos**

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

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

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

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

**JEVTANA** no está indicado para el uso en mujeres.

Use preservativos en sus relaciones sexuales si su pareja está o pudiera estar embarazada. **JEVTANA** podría estar presente en su semen y puede afectar al feto. Se recomienda no engendrar un hijo durante y hasta 4 meses después del tratamiento y solicitar información sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que **JEVTANA** podría alterar la fertilidad masculina.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **JEVTANA contiene etanol (alcohol)**

Este medicamento contiene 573 mg de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente. La cantidad en la dosis de este medicamento es equivalente a menos de 11 ml de cerveza o 5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible. Si tiene adicción al alcohol, tiene una enfermedad hepática o epilepsia, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

### **JEVTANA contiene polisorbato 80 (E 433)**

Este medicamento contiene 1,56 g de polisorbato 80 en cada vial de 60 mg de concentrado lo que equivale a 1,04 g/mL. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida. Los polisorbatos pueden tener un efecto sobre su corazón y la circulación sanguínea (por ej., latidos cardíacos irregulares o anómalos, o presión arterial baja).

## **3. Cómo usar JEVTA**

### **Instrucciones de uso**

Antes de recibir **JEVTANA** le administrarán medicamentos antialérgicos para reducir el riesgo de reacciones alérgicas.

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

### **Cuánto y con qué frecuencia se administra**

- La dosis habitual depende de su área de superficie corporal. Su médico calculará su área de superficie corporal en metros cuadrados ( $m^2$ ) y decidirá la dosis que debe recibir.
- Habitualmente recibirá una perfusión cada 3 semanas.

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

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, JEVTA<sup>N</sup>A puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico comentará esto con usted y le explicará los riesgos y los beneficios potenciales de su tratamiento.

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

- fiebre (temperatura alta). Esto es frecuente (podría afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- pérdida grave de fluidos corporales (deshidratación). Esto es frecuente (podría afectar hasta 1 de cada 10 personas). Esto puede ocurrir si tiene diarrea grave o duradera, o fiebre, o si ha estado vomitando.
- dolor de estómago grave o dolor de estómago que no se resuelve. Esto puede suceder si usted tiene una perforación en el estómago, esófago, intestino (perforación gastrointestinal). Esto puede causar la muerte.

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

**Otros efectos adversos incluyen:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de células sanguíneas rojas (anemia), o blancas (que son importantes para combatir las infecciones)
- reducción del número de plaquetas (lo cual resulta en un aumento del riesgo de tener hemorragias)
- pérdida de apetito (anorexia)
- molestias de estómago, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento
- dolor de espalda
- sangre en la orina
- cansancio, debilidad o falta de energía.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- alteración del gusto
- respiración entrecortada
- tos
- dolor abdominal
- pérdida de cabello a corto plazo (en la mayoría de los casos el pelo vuelve a crecer con normalidad)
- dolor de las articulaciones
- infección del tracto urinario
- escasez de glóbulos blancos asociada con fiebre e infecciones
- sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies
- mareo
- dolor de cabeza
- aumento o disminución de la tensión arterial
- malestar de estómago, ardor de estómago o eructos
- dolor de estómago
- hemorroides
- espasmos musculares
- orinar con frecuencia o con dolor

- incontinencia urinaria
- problemas o alteración de los riñones
- úlceras en la boca o en los labios
- infecciones o riesgo de infecciones
- nivel de azúcar en sangre elevado
- insomnio
- confusión mental
- sensación de ansiedad
- sensación rara o pérdida de sensación o dolor en manos y pies
- problemas de equilibrio
- latidos rápidos o irregulares del corazón
- coágulos de sangre en las piernas o en el pulmón
- sensación de sofoco en la piel
- dolor de boca o garganta
- hemorragia rectal
- molestias, trastornos, debilidad o dolores musculares
- inflamación de pies o piernas
- escalofríos
- trastornos en las uñas (cambio de color en sus uñas; las uñas se podrían desprender).

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- nivel de potasio en sangre bajo
- zumbidos en los oídos
- sensación de calor en la piel
- piel enrojecida
- inflamación de la vejiga, que puede ocurrir cuando su vejiga ha estado previamente expuesta a radioterapia (cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación).

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones causando tos y dificultad para respirar).

#### **Comunicación de efectos adversos:**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de JEVTA<sup>N</sup>A**

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

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

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

En la sección “Información práctica para médicos o profesionales sanitarios sobre la preparación, administración y manipulación de Jevtana” se incluye información sobre la conservación y el tiempo de uso de JEVTA<sup>N</sup>A, una vez que se ha diluido y está listo para usar.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de JEVTANA**

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

Los demás componentes son polisorbato 80 y ácido cítrico en el concentrado, y etanol 96% y agua para preparaciones inyectables en el disolvente (ver sección 2 “JEVTANA contiene etanol (alcohol)”). Nota: tanto el vial del concentrado de JEVTANA 60 mg/1,5 ml (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como el del vial de disolvente (volumen de llenado: 5,67 ml) contienen un sobrelleñado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrelleñado asegura que después de la dilución con el contenido **COMPLETO** del disolvente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

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

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

El disolvente es una solución transparente e incolora.

Un envase de JEVTANA contiene:

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

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francia

#### **Responsable de la fabricación**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Alemania

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél.: +32 (0)2 710 54 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

Tél.: +32 (0)2 710 54 00 (Bélgica)

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tél.: +36 1 505 0050

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.

Tél.: +420 233 086 111

#### **Malta**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tél.: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tél.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Tél.: +30 210 900 16 00

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

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél.: 0 800 222 555  
Llamar después al extranjero: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

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

**Ísland**  
Vistor ehf.  
Tél.: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tél.: +39.800.536389

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tél.: +31 20 245 4000

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

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

**Polska**  
Sanofi Sp. z.o.o.  
Tél.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Productos Farmacêuticos, Lda.  
Tél.: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tél.: +40 (0)21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Tél.: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tél.: +46 (0)8 634 50 00

## Otras fuentes de información

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

### **La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios.**

### **INFORMACIÓN PRÁCTICA PARA MÉDICOS O PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE LA PREPARACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y MANIPULACIÓN DE JEVANA 60 mg CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

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

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

#### **Incompatibilidades**

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

#### **Periodo de validez y precauciones especiales de conservación**

##### Para el envase de JEVANA 60 mg concentrado y disolvente

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar.

##### Después de la apertura del vial

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

**Después de la dilución inicial** de JEVANA 60 mg concentrado con el contenido **completo** del vial de disolvente:

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

#### **Después de la dilución final en la bolsa/botella de perfusión**

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

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

#### **Precauciones de preparación y administración**

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

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

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

### Etapas de la preparación

Lea detenidamente **TODA** esta sección antes de mezclar y diluir. JEVTAÑA requiere **DOS** diluciones antes de la administración. Siga las instrucciones de preparación que se proporcionan a continuación.

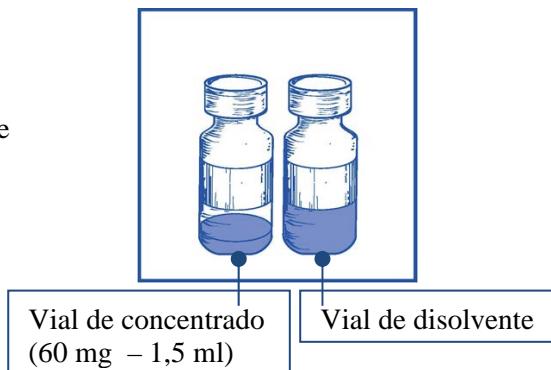
Nota: tanto el vial del concentrado de JEVTAÑA 60 mg/1,5 ml (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como el vial de disolvente (volumen de llenado: 5,67 ml) contienen un sobrelleñado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrelleñado asegura que después de la dilución con el contenido **COMPLETO** del disolvente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

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

#### **Etapa 1: dilución inicial del concentrado de solución para perfusión con el disolvente proporcionado.**

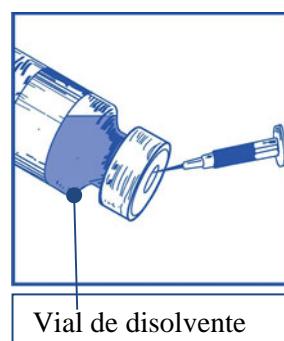
##### **Etapa 1.1**

Inspeccionar el vial de concentrado y el disolvente proporcionado. La solución de concentrado y de disolvente deben ser transparentes.



##### **Etapa 1.2**

Utilizando una jeringa provista de una aguja fija, extraer de forma aséptica el contenido **completo** del disolvente proporcionado invirtiendo parcialmente el vial.

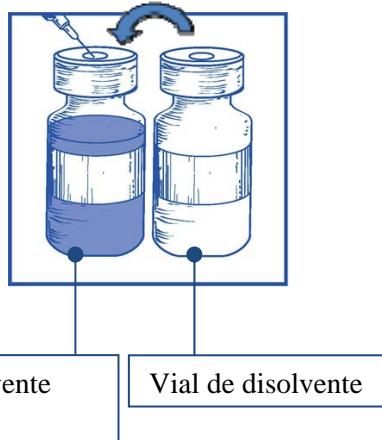


##### **Etapa 1.3**

Inyectar el contenido **completo** en el correspondiente vial de concentrado.

Para limitar todo lo posible la formación de espuma al inyectar el disolvente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente.

Una vez reconstituido, la solución resultante



contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.

#### **Etapa 1.4**

Sacar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente y suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta que se obtenga una solución transparente y homogénea. Se pueden tardar unos 45 segundos.



Mezcla concentrado-disolvente 10 mg/ml

#### **Etapa 1.5**

Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que la solución es homogénea y transparente.

Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.



Mezcla concentrado-disolvente 10 mg/ml

Esta mezcla concentrado-disolvente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberado). La segunda dilución se debe realizar inmediatamente (antes de 1 hora) como se detalla en la Etapa 2.

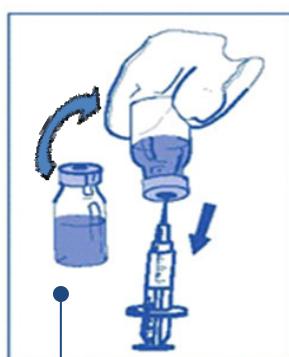
Podría ser necesario más de un vial de mezcla concentrado-disolvente para administrar la dosis prescrita.

#### **Etapa 2: segunda dilución (final) para perfusión**

##### **Etapa 2.1**

De forma aséptica extraer la cantidad requerida de mezcla concentrado-disolvente (10 mg/ml de cabazitaxel), con una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de JEVATANA requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-disolvente preparada en la Etapa 1.

Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en la Etapa 1, es preferible

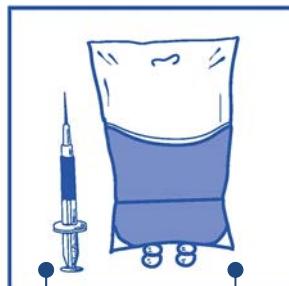


Mezcla concentrado-disolvente 10 mg/ml

situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.

### Etapa 2.2

Inyectar en un envase estéril sin PVC de solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. La concentración de la solución para perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.

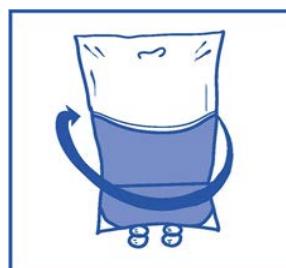


Cantidad requerida de mezcla concentrado-disolvente

Solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión

### Etapa 2.3

Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.



### Etapa 2.4

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



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

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

## Método de administración

JEVTANA se administra en perfusión durante 1 hora.

Se recomienda el uso de un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal (también denominado 0,2 micrómetros) durante la administración.

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

