

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

JEVTANA 60 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 40 mg кабазитаксел (cabazitaxel).

Един флакон с 1,5 ml (номинален обем) концентрат съдържа 60 mg кабазитаксел.

След първоначално разреждане с цялото количество разтворител, всеки ml разтвор съдържа 10 mg кабазитаксел.

Забележка: Както JEVTANA 60 mg/1,5 ml флакон с концентрат (обем на напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml) така и флаконът с разтворител (обем на напълване: 5,67 ml) съдържат допълнителен обем, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето. Този допълнителен обем гарантира, че след разреждане с **ЦЯЛОТО** съдържание на придружаващия разтворител, се получава разтвор, съдържащ 10 mg/ml кабазитаксел.

Помощно вещество с известно действие

Полисорбат 80 (Е 433) 1,56 g във всеки флакон от 60 mg концентрат, които са еквивалентни на 1,04 g/ml (вж. точка 4.4)

Един флакон с разтворител съдържа 573,3 mg етанол 96%.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър, жълт до жълто-кафяв маслен разтвор.

Разтворителят е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

JEVTANA в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, лекуван преди това по схема, съдържаща доцетаксел (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на JEVTANA трябва да бъде ограничена до заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под контрол на лекар, квалифициран в прилагането на противоракова химиотерапия. Трябва да бъдат налични материална база и оборудване за лечение на сериозни реакции на свръхчувствителност като хипотония и бронхоспазм (вж. точка 4.4).

Премедикация

Препоръчителната схема на премедикация трябва да бъде извършена поне 30 минути преди всяко приложение на JEVTANA със следните интравенозни лекарствени продукти, за да се намали риска и тежестта на свръхчувствителност:

- антихистамин (дексхлорфенирамин 5 mg или дифенхидрамин 25 mg или еквивалентни),
- кортикостероид (дексаметазон 8 mg или еквивалентни), и
- H2 антагонист (вж. точка 4.4).

Препоръчва се антиеметична профилактика, която може да бъде прилагана перорално или интравенозно, както е необходимо.

По време на лечението, пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, за да се избегнат усложнения като бъбречна недостатъчност.

Дозировка

Препоръчителната доза JEVTANA е 25 mg/m² приложена като едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици в комбинация с преднизон или преднизолон 10 mg, приложен перорално ежедневно по-време на лечението.

Коригиране на дозата

Промяна на дозата трябва да се направи, ако пациентите получат следните нежелани реакции (Степените се отнасят към Общите терминологични критерии за нежелани събития, Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Таблица 1 – Препоръчителни промени на дозата поради нежелана реакция при пациенти, лекувани с кабазитаксел

Нежелани реакции	Промяна на дозата
Продължителна степен ≥ 3 неутропения (по-дълго от 1 седмица) въпреки подходящо лечение, включително G-CSF	Отложете лечението, докато броят на неутрофилите стане $>1\ 500$ клетки/mm ³ , след това намалете дозата на кабазитаксел от 25 mg/m ² на 20 mg/m ² .
Фебрилна неутропения или неутропенична инфекция	Отложете лечението, докато настъпи подобряване или изчезване на симптомите и докато броят на неутрофилите стане $>1\ 500$ клетки/mm ³ , след това намалете дозата на кабазитаксел от 25 mg/m ² на 20 mg/m ² .
Степен ≥ 3 диария или персистираща диария въпреки подходящо лечение, включително възстановяване на течности и електролити	Отложете лечението, докато настъпи подобряване или изчезване на симптомите, след това намалете дозата на кабазитаксел от 25 mg/m ² на 20 mg/m ² .
Степен ≥ 2 периферна невропатия	Отложете лечението, докато настъпи подобряване, след това намалете дозата на кабазитаксел от 25 mg/m ² на 20 mg/m ² .

Ако пациентите продължават да имат някоя от тези реакции при доза 20 mg/m², трябва да се обмисли по-нататъшно намаляване на дозата до 15 mg/m² или преустановяване на JEVTANA. Данните при пациенти с доза под 20 mg/m² са ограничени.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Кабазитаксел се метаболизира екстензивно в черния дроб. При пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин >1 до $\leq 1,5$ пъти горна граница на нормата (ГГН) или аспартат аминотрансфераза (AST) $>1,5$ пъти ГГН), дозата на кабазитаксел трябва да се намали до 20 mg/m². Приложението на кабазитаксел при пациенти с леко чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание и стриктно проследяване на безопасността.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (общ билирубин $>1,5$ до $\leq 3,0$ пъти ГГН), максималната поносима доза (МПД) е 15 mg/m². Ако се предвижда лечение при пациенти с умерено чернодробно увреждане, дозата на кабазитаксел не трябва да превишава 15 mg/m². Данните за ефикасност при тази доза обаче са ограничени.

Кабазитаксел не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин ≥ 3 пъти ГГН) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Екскрецията на кабазитаксел през бъбреците е минимална. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, които не се нуждаят от хемодиализа. Пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ($CL_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)), в зависимост от състоянието им и ограничените налични данни, трябва да се лекуват с повишено внимание и да се проследяват внимателно по време на лечението (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст

Не се препоръчва специфично коригиране на дозата при употреба на кабазитаксел при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Едновременна употреба на други лекарствени продукти

Едновременната употреба на лекарствени продукти, които са силни индуктори или силни инхибитори на CYP3A трябва да се избягва. Обаче, ако пациентите се нуждаят от едновременно приложение на силен инхибитор на CYP3A, трябва да се обмисли намаляване на дозата на кабазитаксел с 25% (вж. точки 4.4 и 4.5).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на JEV TANA в педиатричната популация. Безопасността и ефикасността на JEV TANA при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

JEV TANA е за интравенозно приложение.

За указания относно приготвяне и приложение на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

Не трябва да се използват инфузионни PVC контейнери и полиуретанови комплекти за инфузия.

JEV TANA не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към кабазитаксел, към други таксани, към полисорбат 80 или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Брой на неутрофилите по-малък от $1\,500/\text{mm}^3$.
- Тежко чернодробно увреждане (общ билирубин ≥ 3 пъти ГГН).
- Едновременна ваксинация с ваксина срещу жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Всички пациенти трябва да получат премедикация преди започване на инфузията на кабазитаксел (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се появят в рамките на няколко минути след започването на инфузията на кабазитаксел, следователно трябва да има налични материална база и оборудване за третиране на хипотония и бронхоспазм. Могат да се появят тежки реакции на свръхчувствителност, които могат да включват генерализиран обрив/еритема, хипотония и бронхоспазм. Тежките реакции на свръхчувствителност изискват незабавно прекъсване на кабазитаксел и подходящо лечение. Пациентите с реакции на свръхчувствителност трябва да спрат лечението с JEV TANA (вж. точка 4.3).

Костномозъчна супресия

Може да настъпи костномозъчна супресия, проявяваща се с неутропения, анемия, тромбоцитопения или панцитопения (вж. „Риск от неутропения” и „Анемия” в точка 4.4 по-долу).

Риск от неутропения

Пациентите, лекувани с кабазитаксел, могат да получат профилактично G-CSF, според ръководствата на Американската асоциация по клинична онкология (ASCO) и/или настоящите институционални ръководства, за намаляване на риска или овладяване на усложненията при неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция). Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациенти с високорискови клинични характеристики (възраст > 65 години, лошо функционално състояние, предишни епизоди на фебрилна неутропения, предходни екстензивни радиологични портове, недохранване или други тежки съпътстващи заболявания), които ги предразполагат към увеличаване на усложненията от продължителна неутропения. Използването на G-CSF показва ограничаване на честотата и тежестта на неутропенията.

Неутропенията е най-честата нежелана реакция на кабазитаксел (вж. точка 4.8). Проследяване на пълната кръвна картина е много важно да се прави всяка седмица по време на първия цикъл и след това преди всеки цикъл на лечение, за да може дозата да бъде коригирана, ако е необходимо.

Дозата трябва да бъде намалена в случай на фебрилна неутропения или продължителна неутропения въпреки подходящо лечение (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да възобновят лечението само когато броят на неутрофилите се възстанови до ниво $\geq 1500/\text{mm}^3$ (вж. точка 4.3).

Стомашно-чревни нарушения

Симптоми като коремна болка и чувствителност, повишена температура, персистиращ запек, диария, със или без неутропения, могат да бъдат ранни прояви на тежка стомашно-чревна токсичност и трябва да бъдат оценени и лекувани незабавно. Може да е необходимо отлагане или прекъсване на лечението с кабазитаксел.

Риск от гадене, повръщане, диария и дехидратация

Ако при пациентите се появи диария след приложение на кабазитаксел, те могат да бъдат лекувани с обичайно използваните антидиарийни лекарствени продукти. Трябва да бъдат взети подходящи мерки за рехидратиране на пациентите. Диария може да се появи по-често при пациенти, предварително подложени на облъчване в коремно-тазовата област. Дехидратацията е по-честа при пациенти на възраст 65 или повече години. Трябва да бъдат предприети подходящи мерки, за да се рехидратират пациентите и да се проследят и коригират нивата на серумните електролити, особено на калия. Отлагане на лечението или намаляване на дозата могат да бъдат наложителни за степен ≥ 3 диария (вж. точка 4.2). Ако пациентите получат гадене или повръщане, те могат да бъдат лекувани с обичайно използваните антиеметици.

Риск от сериозни стомашно-чревни реакции

Има съобщения за стомашно-чревно (СЧ) кървене и перфорация, илеус, колит, включително с фатален изход при пациенти, лекувани с кабазитаксел (вж. точка 4.8). Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с най-голям риск от развитие на стомашно-чревни усложнения: тези с неутропения, старческа възраст, съпътстваща употреба на НСПВС, антитромбоцитна терапия или антикоагуланти и пациенти с анамнеза за лъчетерапия на таза или стомашно-чревно заболяване, като язва или стомашно-чревно кървене.

Периферна невропатия

При пациенти, приемащи кабазитаксел, са били наблюдавани случаи на периферна невропатия, периферна сензорна невропатия (напр. парестезии, дизестезии) и периферна моторна невропатия. Пациентите, лекувани с кабазитаксел трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар преди да продължат лечението, ако развият симптоми на невропатия като болка, парене, изтръпване, скованост или слабост. Лекарите трябва да направят оценка за наличие или влошаване на невропатия преди всяко лечение. Лечението трябва да се отложи до подобряване

на симптомите. Дозата на кабазитаксел трябва да се намали от 25 mg/m² на 20 mg/m² при персистираща степен ≥ 2 периферна невропатия (вж. точка 4.2).

Анемия

Наблюдавана е анемия при пациенти, получаващи кабазитаксел (вж. точка 4.8). Хемоглобинът и хематокритът трябва да се проверят преди началото на лечението с кабазитаксел и ако пациентите проявяват признаци или симптоми на анемия или загуба на кръв. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с хемоглобин <10 g/dl и трябва да се вземат подходящи мерки според клиничните показания.

Риск от бъбречна недостатъчност

Бъбречни нарушения са били съобщени във връзка със сепсис, тежка дехидратация дължаща се на диария, повръщане и обструктивна уропатия. Наблюдавана е бъбречна недостатъчност, включително случаи с фатален изход. В такъв случай трябва да се предприемат подходящи мерки за идентифициране на причината и пациентите да се лекуват интензивно. По време на лечението с кабазитаксел трябва да се осигури адекватна хидратация. Пациентът трябва да съобщава веднага за всяка значима промяна в дневния обем на урината. Серумният креатинин трябва да се измерва в началото, с всяка кръвна картина и когато пациентът съобщи за промяна в уриноотделянето. Лечението с кабазитаксел трябва да се прекрати в случай на влошаване на бъбречната функция до бъбречна недостатъчност $\geq$ CTAЕ 4.0 степен 3.

Респираторни нарушения

Има съобщения за интерстициална пневмония/пневмонит и интерстициална белодробна болест, които може да са свързани с фатален изход (вж. точка 4.8).

При поява на нови или при влошаване на белодробните симптоми, пациентите трябва да се наблюдават внимателно, да се изследват незабавно и да се лекуват по подходящ начин.

Препоръчва се прекратяване на лечението с кабазитаксел до уточняване на диагнозата. Ранното прилагане на поддържащи мерки може да помогне за подобряване на състоянието. Трябва внимателно да се прецени ползата от възобновяване на лечението с кабазитаксел.

Риск от сърдечни аритмии

Има съобщения за сърдечни аритмии, най-често тахикардия и предсърдно мъждене (вж. точка 4.8).

Старческа възраст

При хора в старческа възраст (≥ 65 години) може да има по-голяма вероятност да се появят някои нежелани реакции, включително неутропения и фебрилна неутропения (вж. точка 4.8).

Пациенти с чернодробно увреждане

Лечението с JEV TANA е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 пъти ГГН) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Дозата трябва да се намали при пациенти с леко (общ билирубин >1 до $\leq 1,5$ пъти ГГН или AST >1,5 пъти ГГН) чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Взаимодействия

Едновременното приложение със силни СYP3A инхибитори трябва да се избягва, тъй като те могат да повишат плазмената концентрация на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.5). Ако едновременното приложение със силен СYP3A инхибитор не може да се избегне, трябва да се обмисли внимателно наблюдение за токсичност и намаляване на дозата на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.5).

Едновременното приложение със силни СYP3A индуктори трябва да се избягва, тъй като те могат да понижат плазмената концентрация на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.5).

Помощни вещества

Това лекарство съдържа 573,3 mg алкохол (етанол) във всеки флакон с разтворител. Количеството в дозата от това лекарство е еквивалентно на по-малко от 11 ml бира или

5 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти. Необходими са обаче специални предпазни мерки при групи с висок риск, като пациенти с чернодробно заболяване, епилепсия и пациенти с анамнеза за алкохолизъм.

Полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 1,56 g полисорбат 80 във всеки флакон от 60 mg концентрат, които са еквивалентни на 1,04 g/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Полисорбатите могат да имат сърдечно-съдов ефект (хипотония/сърдечна депресия). За да сведете до минимум риска от сърдечно-съдови ефекти, обмислете намаляване на скоростта на инфузия.

Трябва да се има предвид потенциалът на полисорбатите за удължаване на QT интервала и появата на torsades de pointes, когато се използва едновременно с лекарства, които удължават QT/QTc интервала или при пациенти с вроден синдром.

Контрацептивни мерки

Мъжете трябва да използват контрацептивни мерки по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с кабазитаксел (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че кабазитаксел се метаболизира основно чрез CYP3A (80% до 90%) (вж. точка 5.2).

CYP3A инхибитори

Многократното приложение на кетоконазол (400 mg веднъж дневно), силен инхибитор на CYP3A, води до намаляване на клирънса на кабазитаксел с 20%, което съответства на повишаване на AUC с 25%. Следователно, едновременната употреба на силни CYP3A инхибитори (като кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) трябва да се избягва, тъй като може да настъпи повишаване на плазмената концентрация на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.4).

Едновременното приложение на апрепитант, умерен инхибитор на CYP3A, не е имало ефект върху клирънса на кабазитаксел.

CYP3A индуктори

Многократното приложение на рифампин (600 mg веднъж дневно), силен инхибитор на CYP3A, води до повишаване на клирънса на кабазитаксел с 21%, което съответства на намаляване на AUC с 17%.

Следователно, едновременното приложение на силни CYP3A индуктори (като фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) трябва да се избягва, тъй като може да настъпи намаляване на плазмената концентрация на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.4). В допълнение, пациентите трябва да се въздържат от прием на жълт кантарион.

OATP1B1

In vitro, кабазитаксел инхибира транспортните протеини на транспортиращия полипептид на органични аниони OATP1B1. Възможен е риск за взаимодействие със субстрати на OATP1B1 (напр. статини, валсартан, репаглинид), особено по време на инфузията (1 час) и до 20 минути след края на инфузията. Препоръчва се интервал от 12 часа преди инфузията и най-малко 3 часа след края на инфузията, преди прилагането на субстрати на OATP1B1.

Ваксинации

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтични средства може да доведе до тежки или фатални инфекции. Ваксинация с жива атенюирана ваксина трябва да се избягва при пациенти, получаващи кабазитаксел. Могат

да се прилагат убити или инактивирани ваксини, обаче отговорът към такива ваксини може да бъде намален.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацептивни мерки

Поради генотоксичния риск на кабазитаксел (вж. точка 5.3), мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с кабазитаксел.

Бременност

Няма данни относно употребата на кабазитаксел при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3), а също и че кабазитаксел преминава плацентарната бариера (вж. точка 5.3). Както и при други цитотоксични лекарствени продукти, кабазитаксел може да причини увреждане на фетуса при бременни жени с експозиция.

Кабазитаксел не е показан за употреба при жени.

Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на кабазитаксел и неговите метаболити в млякото (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че карбазитаксел засяга репродуктивната система при мъжки плъхове и кучета без функционален ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3). Въпреки това, като се има предвид фармакологичната активност на таксаните, техният генотоксичен потенциал по анеугенен механизъм и ефектът на някои съединения от този клас върху фертилитета при проучвания с животни, не може да се изключи ефект върху мъжкия фертилитет при хора.

Мъжете, лекувани с кабазитаксел, се съветват да се консултират относно замразяване на сперма преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кабазитаксел повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини умора и замаяване. Пациентите трябва да се посъветват да не шофират или да не работят с машини, ако изпитат тези нежелани реакции по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на JEVTANA в комбинация с преднизон или преднизолон е оценена в 3 рандомизирани, открити, контролирани проучвания (TROPIC, PROSELICA и CARD), при общо 1092 пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, които са лекувани с кабазитаксел 25 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици. Пациентите са получили от 6 до 7 (медиана) цикъла кабазитаксел.

Честотите от сборния анализ на тези 3 клинични изпитвания са представени по-долу и в табличния списък.

Най-честите нежелани реакции от всички степени са анемия (99,0%), левкопения (93,0%), неутропения (87,9%), тромбоцитопения (41,1%), диария (42,1%), умора (25,0%) и астения (15,4%). Най-честите степен ≥ 3 нежелани реакции, настъпващи при най-малко 5% от пациентите са неутропения (73,1%), левкопения (59,5%), анемия (12,0%), фебрилна неутропения (8,0%) и диария (4,7%).

Прекъсване на лечението поради нежелани реакции е настъпило със сходна честота при 3-те проучвания (18,3% в TROPIC, 19,5% в PROSELICA и 19,8% в CARD) при пациенти, приемащи кабазитаксел. Най-честите нежелани реакции (> 1,0%), водещи до прекъсване на лечението с кабазитаксел, са хематурия, умора и неутропения.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени в таблица 2 според системно-органен клас и честота по MedDRA. Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Интензитетът на нежеланите реакции е степенуван според CTCAE 4.0 (степен ≥ 3 = Ст ≥ 3). Честотите са на база всички степени и са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Съобщени нежелани реакции и хематологични нарушения при кабазитаксел в комбинация с преднизон или преднизолон от сборен анализ (n=1 092)

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени n (%)			Степен ≥ 3 n (%)
		Много чести	Чести	Нечести	
Инфекции и инфестации	Неутропенична инфекция/сепсис*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Септичен шок			10 (0,9)	10 (0,9)
	Сепсис		13 (1,2)		13 (1,2)
	Целулит			8 (0,7)	3 (0,3)
	Инфекция на пикочните пътища		103 (9,4)		19 (1,7)
	Инфлуенца		22 (2,0)		0
	Цистит		22 (2,0)		2 (0,2)
	Инфекция на горните дихателни пътища		23 (2,1)		0
	Херпес зостер		14 (1,3)		0
	Кандидоза		11 (1,0)		1 (<0,1)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Анемия ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Левкопения ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Тромбоцитопения ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Фебрилна неутропения		87 (8,0)		87 (8,0)
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност			7 (0,6)	0
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	192 (17,6)			11 (1,0)
	Дехидратация		27 (2,5)		11 (1,0)
	Хипергликемия		11 (1,0)		7 (0,6)
	Хипокалиемия			8 (0,7)	2 (0,2)
Психични нарушения	Инсомния		45 (4,1)		0
	Тревожност		13 (1,2)		0
	Обърканост		12 (1,1)		2 (0,2)
Нарушения на	Дисгеузия		64 (5,9)		0

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени n (%)			Степен ≥ 3 n (%)
		Много често	Често	Нечесто	
нервната система	Нарушение на вкуса		56 (5,1)		0
	Периферна невропатия		40 (3,7)		2 (0,2)
	Периферна сензорна невропатия		89 (8,2)		6 (0,5)
	Полиневропатия			9 (0,8)	2 (0,2)
	Парестезия		46 (4,2)		0
	Хипестезия		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Замаяност		63 (5,8)		0
	Главоболие		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Летаргия		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ишиас			9 (0,8)	1 (<0,1)
Нарушения на очите	Конюнктивит		11 (1,0)		0
	Увеличена лакримация		22 (2,0)		0
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите			7 (0,6)	0
	Вертиго		15 (1,4)		1 (<0,1)
Сърдечни нарушения*	Предсърдно мъждене		14 (1,3)		5 (0,5)
	Тахикардия		11 (1,0)		1 (<0,1)
Съдови нарушения	Хипотония		38 (3,5)		5 (0,5)
	Дълбока венозна тромбоза		12 (1,1)		9 (0,8)
	Хипертония		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ортостатична хипотония			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Горещи вълни		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Зачервяване			9 (0,8)	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея		97 (8,9)		9 (0,8)
	Кашлица		79 (7,2)		0
	Орофарингеална болка		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Пневмония		26 (2,4)		16 (1,5)
	Белодробен емболизъм		30 (2,7)		23 (2,1)
Стомашно-чревни нарушения	Диария	460 (42,1)			51 (4,7)
	Гадене	347 (31,8)			14 (1,3)
	Повръщане	207 (19,0)			14 (1,3)
	Констипация	202 (18,5)			8 (0,7)
	Коремна болка		105 (9,6)		15 (1,4)
	Диспепсия		53 (4,9)		0
	Болка в горната част на корема		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Хемороиди		22 (2,0)		0
	Гастроезофагеална рефлуксна болест		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Ректално кървене		14 (1,3)		4 (0,4)
	Сухота в устата		19 (1,7)		2 (0,2)

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени n (%)			Степен ≥ 3 n (%)
		Много често	Често	Нечесто	
	Раздуване на корема		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Стоматит		46 (4,2)		2 (0,2)
	Илеус*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Гастрит			10 (0,9)	0
	Колит*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Стомашно-чревна перфорация			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Стомашно-чревен кръвоизлив			2 (0,2)	1 (<0,1)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция		80 (7,3)		0
	Суха кожа		23 (2,1)		0
	Еритема			8 (0,7)	0
	Нарушение на ноктите		18 (1,6)		0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	166 (15,2)			24 (2,2)
	Артралгия		88 (8,1)		9 (0,8)
	Болка в крайниците		76 (7,0)		9 (0,8)
	Мускулни спазми		51 (4,7)		0
	Миалгия		14 (3,8)		2 (0,2)
	Мускулно-скелетна болка в гърдите		34 (3,1)		3 (0,3)
	Мускулна слабост		31 (2,8)		1 (0,2)
	Болка в слабините		17 (1,6)		5 (0,5)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		21 (1,9)		14 (1,3)
	Бъбречна недостатъчност			8 (0,7)	6 (0,5)
	Дизурия		52 (4,8)		0
	Бъбречна колика		14 (1,3)		2 (0,2)
	Хематурия	205 (18,8)			33 (3,0)
	Полакиурия		26 (2,4)		2 (0,2)
	Хидронефроза		25 (2,4)		13 (1,2)
	Ретенция на урина		36 (3,3)		4 (0,4)
	Инконтиненция на урина		22 (2,0)		0
	Уретерална обструкция			8 (0,7)	6 (0,5)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в таза		20 (1,8)		5 (0,5)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	333 (30,5)			42 (3,8)
	Астения	227 (20,8)			32 (2,9)
	Пирексия		90 (8,2)		5 (0,5)
	Периферни отоци		96 (8,8)		2 (0,2)
	Възпаление на		23 (2,1)		1 (<0,1)

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени n (%)			Степен ≥ 3 n (%)
		Много чести	Чести	Нечести	
	лигавиците				
	Болка		36 (3,3)		7 (0,6)
	Гръдна болка		11 (1,0)		2 (0,2)
	Оток			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Тръпки		12 (1,1)		0
	Неразположение		21 (1,9)		0
Изследвания	Намалено телесно тегло		81 (7,4)		0
	Повишена аспартат аминотрансфераза		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Повишени трансаминази			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a на база лабораторни стойности

* за повече информация вижте точката по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения и свързани клинични събития

Използването на G-CSF показва ограничаване на честотата и тежестта на неутропенията (вж. точки 4.2 и 4.4).

Честотата на степен ≥ 3 неутропения на базата на лабораторни данни варира в зависимост от използването на G-CSF от 44,7% до 76,7%, с най-ниска честота, съобщена при използване на профилактика с G-CSF. По подобен начин, честотата на степен ≥ 3 фебрилна неутропения варира от 3,2% до 8,6%.

Усложнения при неутропения (включително фебрилна неутропения, неутропенична инфекция/сепсис и неутропеничен колит), които в някои случаи водят до летален изход, са съобщени при 4,0% от пациентите при използване на първична профилактика с G-CSF, и при 12,8% от пациентите без използване на G-CSF.

Сърдечни нарушения и аритмии

В сборния анализ, сърдечни събития са съобщени при 5,5% от пациентите, от които 1,1% са имали степен ≥ 3 сърдечни аритмии. Честотата на тахикардия при кабазитаксел е 1,0%, като по-малко от 0,1% е от степен ≥ 3 . Честотата на предсърдно мъждене е 1,3%. Събития на сърдечна недостатъчност са съобщени при 2 пациенти (0,2%), едното от които е довело до летален изход. Камерно мъждене с летален изход е съобщено при 1 пациент (0,3%) и сърдечен арест при 3-ма пациенти (0,5%). Нито едно от тези събития не е счетено за свързано според изследвателя.

Хематурия

В сборния анализ, честотата на хематурия всички степени е била 18,8% при 25 mg/m² (вж. точка 5.1). Смущаващи фактори, когато са документирани, като прогресия на заболяването, инструментариум, инфекция или антикоагулантна терапия и терапия с /HCPBC/ацетилсалицилова киселина са били идентифицирани в почти половината от случаите.

Други отклонения в лабораторните показатели

В сборния анализ, честотата на анемия степен ≥ 3 , повишени AST, ALT и билирубин въз основа на отклонения в лабораторните показатели, са съответно 12,0%, 1,3%, 1,0% и 0,5%.

Стомашно-чревни нарушения

Наблюдавани са колит (включително ентероколит и неутропеничен ентероколит), и гастрит. Има съобщения и за стомашно-чревен кръвоизлив, стомашно-чревна перфорация, и илеус (чревна обструкция) (вж. точка 4.4).

Респираторни нарушения

Случаи на интерстициална пневмония/пневмонит и интерстициална белодробна болест, понякога с фатален изход, се съобщават с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) (вж. точка 4.4).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечесто се съобщава цистит, дължащ се на реакция на радиационна памет, включително хеморагичен цистит.

Педиатрична популация

Вижте точка 4.2

Други специални популации

Популация в старческа възраст

От 1 092-те пациенти, лекувани с кабазитаксел 25 mg/m² в проучванията за рак на простатата, 755 пациенти са били на възраст 65 или повече години, включително 238 пациенти над 75-годишна възраст.

Следните нехематологични нежелани реакции са съобщени при честота $\geq 5\%$ по-висока при пациенти на възраст 65 или повече години в сравнение с по-млади пациенти: умора (33,5% спрямо 23,7%), астения (23,75% спрямо 14,2%), констипация (20,4% спрямо 14,2%), и диспнея (10,3% спрямо 5,6%). Неутропения (90,9% спрямо 81,2%) и тромбоцитопения (48,8% спрямо 36,1%) са също 5% по-високи при пациенти на възраст 65 години или повече години, в сравнение с по-младите пациенти. Степен ≥ 3 неутропения и фебрилна неутропения са съобщени с най-високата разлика в честотата между двете възрастови групи (съответно 14% и 4% по-висока при пациенти ≥ 65 -годишна възраст, в сравнение с пациенти < 65 -годишна възраст) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не е известен антидот на кабазитаксел. Очакваните усложнения при предозиране се състоят в екзацербация на нежеланите реакции като потискане на костния мозък и стомашно-чревни нарушения.

В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде задържан в специализирано звено и внимателно проследяван. Възможно най-бързо след установяване на предозирането, пациентът трябва да получи G-CSF в терапевтични дози. Трябва да се предприемат други подходящи симптоматични мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, таксани, АТС код: L01CD04

Механизъм на действие

Кабазитаксел е антинеопластично средство, действащо чрез нарушаване на микротубулната мрежа в клетките. Кабазитаксел се свързва с тубулина и стимулира изграждането на стабилни микротубули от тубулина като едновременно с това инхибира тяхното разпадане. Това води до стабилизиране на микротубулите, което води до инхибиране на митотичните и интерфазните клетъчни функции.

Фармакодинамични ефекти

Кабазитаксел демонстрира широк спектър на антитуморна активност срещу авансирани човешки тумори, присадени на мишки. Кабазитаксел е активен при доцетаксел-чувствителни тумори. Освен това, кабазитаксел демонстрира активност при туморни модели, нечувствителни на химиотерапия, включваща доцетаксел.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на JEVТANA в комбинация с преднизон или преднизолон са оценени в рандомизирано, отворено, международно, многоцентрово проучване фаза III (EFC6193) при пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, лекувани преди това по схема, съдържаща доцетаксел.

Общата преживяемост (OS) е първичната крайна точка за ефикасност в проучването. Вторичните крайни точки включват: преживяемост без прогресия [PFS (дефинирана като времето от рандомизация до туморната прогресия, прогресия на простата-специфичния антиген (PSA), прогресия на болката или смърт поради каквато и да е причина, което настъпи първо], честота на туморния отговор на базата на критерии за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST), прогресия на PSA (дефинирана като увеличение $\geq 25\%$ или $> 50\%$ в PSA съответно при не-респондери или респондери), отговор на PSA (понижение на серумните нива на PSA с поне 50%), прогресия на болката [оценена посредством скалата за интензитета на моментната болка (PPI) от въпросника на McGill-Melzack и аналгетичен скор (AS)] и отговор на болката (дефиниран като 2 точки по-голямо намаление спрямо изходното ниво на медианата на PPI без съпътстващо увеличение на AS, или намаление с $\geq 50\%$ при използване на аналгетик спрямо изходната стойност на AS без съпътстващо увеличение на болката).

Общо 755 пациенти са рандомизирани да получават или JEVТANA 25 mg/m² интравенозно на всеки 3 седмици за максимум 10 цикъла с преднизон или преднизолон 10 mg дневно перорално, или митоксантрон 12 mg/m² интравенозно на всеки 3 седмици за максимум 10 цикъла с преднизон или преднизолон 10 mg дневно перорално (n=377).

Това проучване включва пациенти на възраст над 18 години с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, измерим по критерии на RECIST или неизмеримо заболяване с увеличаване на нивата на PSA или поява на нови лезии, и функционален статус от 0 до 2 според Източната кооперативна група по онкология (ECOG). Пациентите е трябвало да имат неутрофили $> 1\,500/\text{mm}^3$, тромбоцити $> 100\,000/\text{mm}^3$, хемоглобин $> 10\text{ g/dl}$, креатинин $< 1,5 \times \text{ГГН}$, общ билирубин < 1 път ГГН, AST и ALT $< 1,5$ пъти ГГН.

Пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност или инфаркт на миокарда през последните 6 месеца, или пациенти с неконтролирана сърдечна аритмия, стенокардия и/или хипертония, не са включвани в проучването.

Демографските данни, включващи възраст, раса и функционалният статус според ECOG (0 до 2) са разпределени между рамената на лечението. В групата на JEVТANA средната възраст е 68 години, в диапазон (46-92) и расовото разпределение е 83,9% бяла, 6,9% азиатска/ориенталска, 5,3% черна и 4% други.

Средният брой на циклите е 6 в групата на JEVТANA и 4 в групата на митоксантрон. Броят на пациентите, които са завършили лечението в проучването (10 цикъла) е съответно 29,4% и 13,5% в групата на JEVТANA и в сравнителна група.

Общата преживяемост е значително по-продължителна с JEVТANA в сравнение с митоксантрон (съответно 15,1 месеца спрямо 12,7), с 30% намаляване на риска за смърт, в сравнение с митоксантрон (вж. таблица 3 и фигура 1).

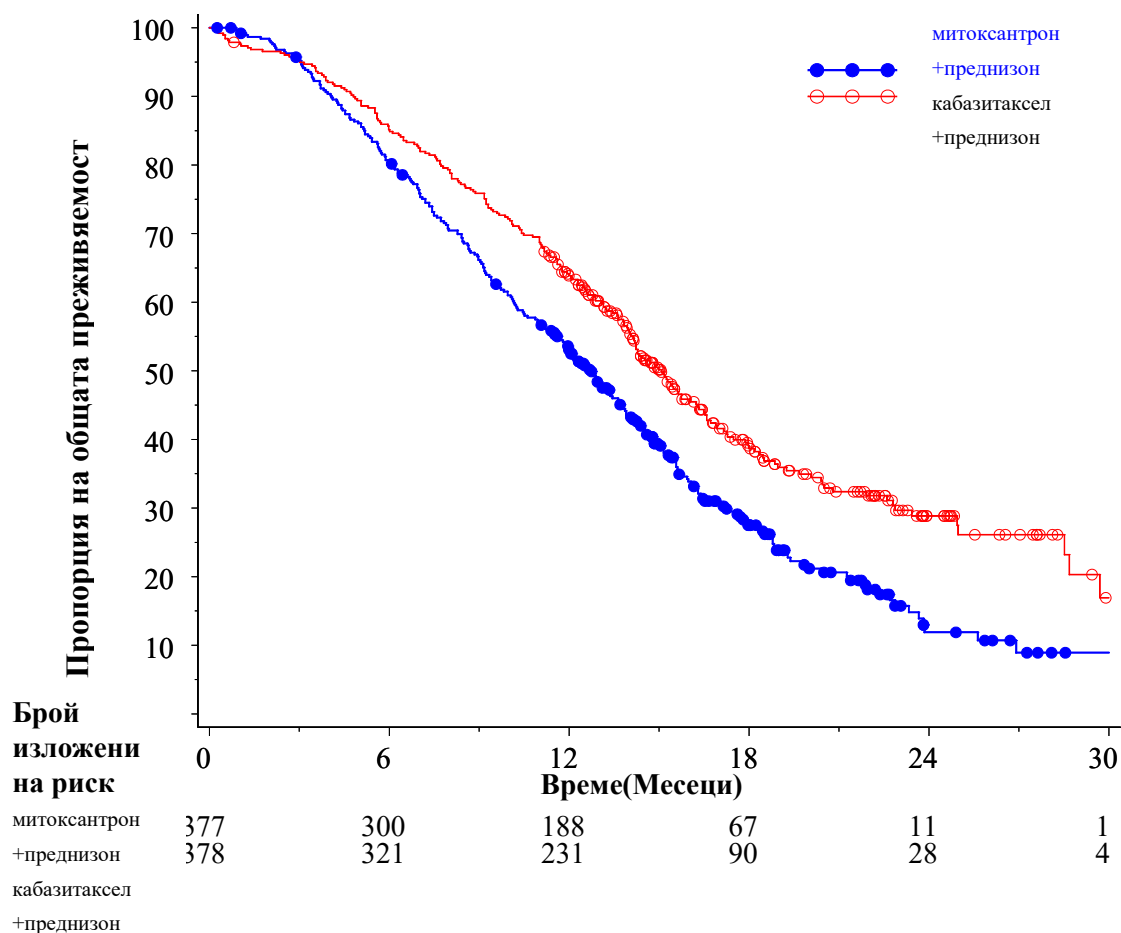
Подгрупа от 59 пациенти са получавали преди това кумулативна доза доцетаксел $<225 \text{ mg/m}^2$ (29 пациенти в рамото на JEVТANA, 30 пациенти в рамото на митоксантрон). Не се наблюдава статистическа разлика в общата преживяемост при тази група пациенти (HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Таблица 3 - Ефикасност на JEVТANA в EFC6193 проучване при лечението на пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

	JEVTANA + преднизон n=378	митоксантрон + преднизон n=377
Обща преживяемост		
Брой починали пациенти (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Коефициент на риска (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-стойност	<0,0001	

¹HR е определен по модела на Сох; коефициент на риска под 1 е в полза на JEVТANA

Фигура 1: Криви на обща преживяемост по Kaplan Meier (EFC6193)



Наблюдава се увеличение на PFS в рамото на JEVTANA, в сравнение с рамото на митоксантрон, съответно 2,8 (2,4-3,0) месеца спрямо 1,4 (1,4-1,7), HR (95%CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Наблюдава се значително по-висока честота на туморния отговор от 14,4% (95%CI: 9,6-19,3) при пациентите в рамото на JEVTANA, в сравнение с 4,4% (95%CI: 1,6-7,2) за пациентите в рамото на митоксантрон, $p = 0,0005$.

Вторичните крайни точки на PSA са положителни в рамото на JEVTANA. Наблюдава се медиана на PSA прогресия от 6,4 месеца (95%CI: 5,1-7,3) при пациентите в рамото на JEVTANA, в сравнение с 3,1 месеца (95%CI: 2,2-4,4) в рамото на митоксантрон, HR 0,75 месеца (95%CI: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Отговорът на PSA е 39,2% при пациентите в рамото на JEVTANA (95%CI: 33,9-44,5) спрямо 17,8% при пациентите на митоксантрон (95% CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Не се наблюдава статистическа разлика между двете рамена на лечение при прогресия на болката и отговор на болката.

В едно неинфериорно, многоцентрово, многонационално, рандомизирано, отворено проучване фаза III (EFC11785), 1 200 пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, лекувани преди това със схема на лечение, съдържаща доцетаксел, са били

рандомизирани да получат доза кабазитаксел 25 mg/m² (n=602) или 20 mg/m² (n=598). Общата преживяемост (OS) е била първичната крайна точка за ефикасност в проучването. Проучването е постигнало своята първична цел за демонстриране на неинфериорност на кабазитаксел 20 mg/m² спрямо 25 mg/m² (вж. таблица 4). Статистически значимо по-висок процент (p<0,001) пациенти са показали PSA отговор в групата на 25 mg/m² (42,9%) в сравнение с групата на 20 mg/m² (29,5%). Наблюдаван е статистически значимо по-висок риск от PSA прогресия при пациентите на доза 20 mg/m² спрямо тези на доза 25 mg/m² (HR 1,195; 95%CI: 1,025 до 1,393). Няма статистическа значима разлика по отношение на други вторични крайни точки (PFS, туморен или болков отговор, туморна или болкова прогресия, и четири подкатегории на FACT-P).

Таблица 4 - Обща преживяемост в проучването EFC11785 в рамото на кабазитаксел 25 mg/m² спрямо рамото на кабазитаксел 20 mg/m² (Intent-to-treat analysis) – Първична крайна точка за ефикасност

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Медиана на преживяемост (95% CI) (месеци)	13,4 (12,19 to 14,88)	14,5 (13,47 to 15,28)
Коефициент на риска ^a		
спрямо CBZ25+PRED	1,024	-
1-странна 98.89% UCI	1,184	-
1-странна 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Кабазитаксел 20 mg/m², CBZ25=Кабазитаксел 25 mg/m²,

PRED=Преднизон/Преднизолон

CI=доверителен интервал, LCI=долна граница на доверителния интервал, UCI=горна граница на доверителния интервал

^a Коефициент на риска е оценен чрез регресионен модел на Кокс за пропорционалност на рисковете. Коефициент на риска < 1 показва по-нисък риск при кабазитаксел 20 mg/m² спрямо 25 mg/m².

Профилът на безопасност на кабазитаксел 25 mg/m², наблюдаван в проучване EFC11785, е подобен количествено и качествено на този, наблюдаван в проучването EFC6193. Проучването EFC11785 демонстрира по-добър профил на безопасност за кабазитаксел при доза 20 mg/m².

Таблица 5 - Резюме на данните за безопасност в рамото на кабазитаксел 25 mg/m² спрямо рамото на кабазитаксел 20 mg/m² в проучването EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Медиана на броя цикли/ медиана на продължителността на лечение	6/18 седмици	7/21 седмици
Брой пациенти с редукция на дозата		От 25 на 20 mg/m ² : 128 (21.5%)
n (%)	От 20 на 15 mg/m ² : 58 (10.0%) От 15 на 12 mg/m ² : 9 (1.6%)	От 20 на 15 mg/m ² : 19 (3.2%) От 15 на 12 mg/m ² : 1 (0.2%)

Всички степени на нежелани реакции^a (%)

Диария	30,7	39,8
Гадене	24,5	32,1
Умора	24,7	27,1
Хематурия	14,1	20,8
Астения	15,3	19,7
Намален апетит	13,1	18,5
Повръщане	14,5	18,2
Констипация	17,6	18,0
Болка в гърба	11,0	13,9
Клинична неутропения	3,1	10,9
Инфекция на пикочните пътища	6,9	10,8
Периферна сензорна невропатия	6,6	10,6
Дисгеузия	7,1	10,6

Степен ≥ 3 нежелани реакции^b (%)

Клинична невропатия	2,4	9,6
Фебрилна невропатия	2,1	9,2

Хематологични отклонения^b (%)

Степен ≥ 3 неутропения	41,8	73,3
Степен ≥ 3 анемия	9,9	13,7
Степен ≥ 3 тромбоцитопения	2,6	4,2

CBZ20=Кабазитаксел 20 mg/m², CBZ25=Кабазитаксел 25 mg/m²,

PRED=Преднизон/Преднизолон

a Всички степени на нежелани реакции с честота по-висока от 10%

b Степен ≥ 3 нежелани реакции с честота по-висока от 5%

в Въз основа на лабораторни стойности

В едно проспективно, многонационално, рандомизирано, контролирано с активно вещество, открито проучване фаза IV (LPS14201/проучване CARD) 255 пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата (mCRPC), лекувани преди това в произволен ред със схема, съдържаща доцетаксел и с AR-таргетно средство (абиратерон или ензалутамид, с прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца от началото на лечението), са рандомизирани да получават JEV TANA 25 mg/m² на всеки 3 седмици плюс преднизон/преднизолон 10 mg дневно (n = 129) или AR-таргетни средства (абиратерон 1000 mg веднъж дневно плюс преднизон/преднизолон 5 mg два пъти дневно или ензалутамид 160 mg веднъж дневно) (n = 126). Рентгенографски оценената преживяемост без прогресия (rPFS), определена от Работната група за рак на простатата-2 (Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2), е първичната крайна точка. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост, преживяемост без прогресия, PSA отговор и туморен отговор.

Демографските и изходните характеристики са балансирани между групите на лечение. На изходно ниво, общата медиана на възрастта е 70 години, 95% от пациентите са имали ECOG PS от 0 до 1, с медиана на Gleason скор 8. Шестдесет и един процента (61%) от пациентите са имали предшестващо лечение с AR-таргетно средство след предшестваща схема с доцетаксел.

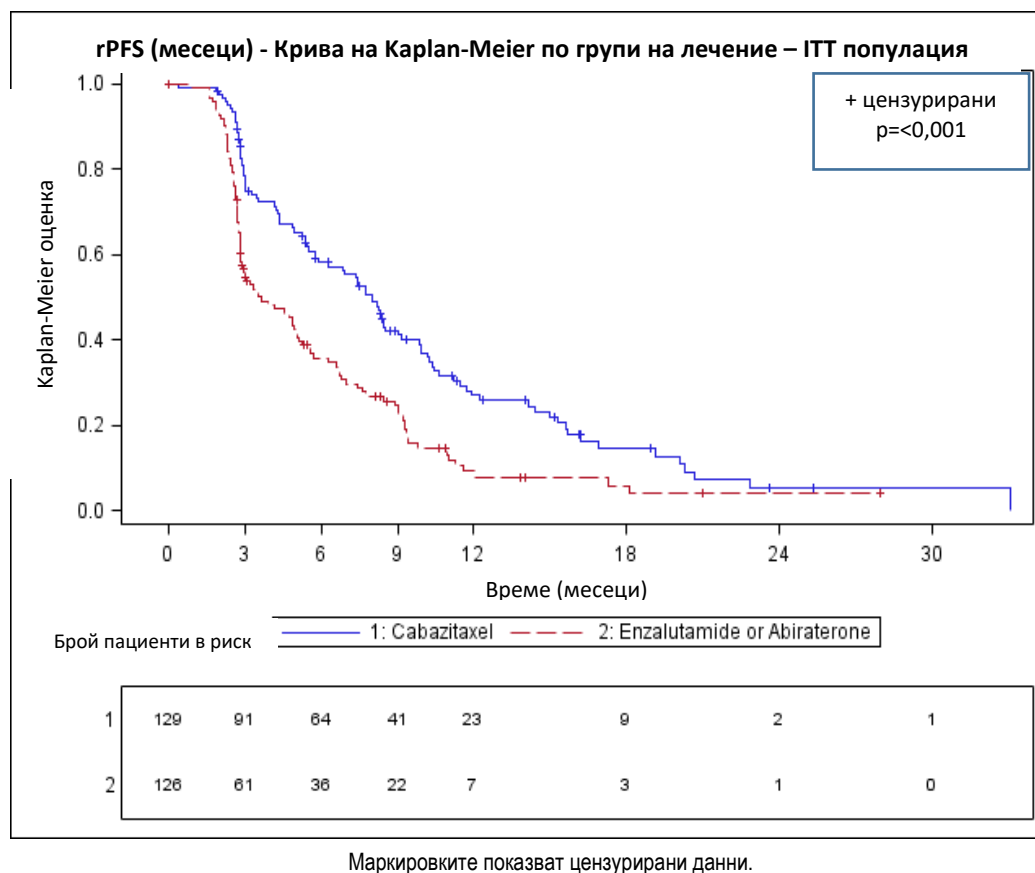
Проучването е постигнало своята първична крайна точка: rPFS е значително по-дълга при JEVТANA в сравнение с AR-таргетно средство (съответно 8,0 месеца спрямо 3,7 месеца), с 46% намаляване на риска от прогресия (рентгенографски оценена) в сравнение с AR-таргетно средство (вж. таблица 6 и фигура 2).

Таблица 6 Ефикасност на JEVТANA в проучването CARD при лечение на пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата (Intent-to-treat анализ) – рентгенографски оценена преживяемост без прогресия (rPFS)

	JEVTANA + преднизон/преднизолон + G-CSF n=129	AR-таргетно средство: Абиратерон+ преднизон/ преднизолон или Ензалутамид n=126
Брой събития към крайната дата (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Медиана на rPFS (месеци) (95% CI)	8,0 (5,7 до 9,2)	3,7 (2,8 до 5,1)
Коефициент на риска (HR) (95% CI)	0,54 (0,40 до 0,73)	
p-стойност ¹	< 0,0001	

¹стратифициран log-rank тест, праг на значимост = 0,05

Фигура 2 –Първична крайна точка: Крива на Kaplan-Meier на рентгенографски оценената PFS (ITT популация)



Планираните анализи на подгрупи за гPFS, базирани на фактори на стратификация при рандомизацията, дават коефициент на риск 0,61 (95% CI: 0,39 до 0,96) при пациенти, които са получавали предварително AR-таргетно средство преди доцетаксел и коефициент на риск 0,48 (95% CI: 0,32 до 0,70) при пациенти, които са получавали предварително AR-таргетно средство след доцетаксел.

JEVTANA показва статистическо превъзходство по отношение на AR-таргетните сравнителни лекарствени продукти за всяка от алфа-защитените ключови вторични крайни точки, включително обща преживяемост (13,6 месеца за рамото на JEVTANA спрямо 11,0 месеца за рамото с AR-таргетно средство, HR 0,64, 95% CI: 0,46 до 0,89; $p = 0,008$), преживяемост без прогресия (4,4 месеца за рамото на JEVTANA спрямо 2,7 месеца за рамото с AR-таргетно средство, HR 0,52; 95% CI: 0,40 до 0,68), потвърден PSA отговор (36,3% за рамото на JEVTANA спрямо 14,3% за рамото с AR-таргетно средство, $p = 0,0003$) и най-добър туморен отговор (36,5% за рамото на JEVTANA спрямо 11,5% за рамото с AR-таргетно средство, $p = 0,004$).

Профилът на безопасност на JEVTANA 25 mg/m², наблюдаван в проучването CARD, като цяло съответства на този, наблюдаван в проучванията TROPIC и PROSELICA (вж. точка 4.8). Честотата на степен ≥ 3 нежелани събития е 53,2% в рамото на JEVTANA спрямо 46,0% в рамото с AR-таргетно средство. Честотата на степен ≥ 3 сериозни нежелани събития е 31,7% в рамото на JEVTANA спрямо 37,1% в рамото с AR-таргетно средство. Честотата на пациентите, които окончателно са преустановили изпитваното лечение поради нежелани събития, е 19,8% в рамото на JEVTANA спрямо 8,1% в рамото с AR-таргетно средство. Честотата на пациентите с нежелани събития, водещи до смърт, е 5,6% в рамото на JEVTANA спрямо 10,5% в рамото с AR-таргетно средство.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с JEV TANA във всички подгрупи на педиатричната популация при показанието рак на простатата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

JEV TANA е оценен в открито, многоцентрово проучване фаза 1/2, проведено при общо 39 педиатрични пациенти (на възраст между 4 и 18 години за фаза 1 частта от проучването и между 3 и 16 години за фаза 2 частта от проучването). Във фаза 2 частта не се доказва ефикасност на кабазитаксел като монотерапия в педиатричната популация с рецидивиращ или рефрактерен дифузен глиом на мозъчния ствол (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) и високостепенен глиом (high grade glioma, HGG), лекувани с доза от 30 mg/m².

5.2 Фармакокинетични свойства

Извършен е популационен фармакокинетичен анализ при 170 пациенти, включително пациенти с авансирани солидни тумори (n=69), метастатичен рак на гърдата (n=34) и метастатичен рак на простатата (n=67). Тези пациенти са приемали кабазитаксел в дози от 10 до 30 mg/m² седмично или на всеки 3 седмици.

Абсорбция

След еднократно интравенозно приложение на 25 mg/m² кабазитаксел при пациенти с метастатичен рак на простатата (n=67), C_{max} е 226 ng/ml (коефициент на вариация (CV): 107%) и е достигната в края на еднократната инфузия (T_{max}). Средната AUC е 991 ng.h/ml (CV: 34%). Не е наблюдавано голямо отклонение в дозовата пропорционалност от 10 до 30 mg/m² при пациенти с авансирани солидни тумори (n=126).

Разпределение

Обемът на разпределение (V_{ss}) е 4 870 l (2 640 l/m² за пациент със средна телесна повърхност 1,84 m²) в стационарно състояние.

In vitro свързването на кабазитаксел с човешките серумни протеини е 89-92% и не се насища до 50,000 ng/ml, което обхваща максималната концентрация, наблюдавана в клинични проучвания. Кабазитаксел се свързва основно с човешкия серумен албумин (82,0%) и с липопротеините (87,9% за HDL, 69,8% за LDL и 55,8% за VLDL). *In vitro* съотношенията на кръвна към плазмена концентрация в човешката кръв, които са в границите от 0,90 до 0,99 показват, че кабазитаксел се разпределя еднакво между кръвта и плазмата.

Биотрансформация

Кабазитаксел се метаболизира екстензивно в черния дроб (>95%), главно чрез CYP3A изоензима (80% до 90%). Кабазитаксел е основното циркулиращо съединение в човешката плазма. В плазмата са открити седем метаболита (включително 3 активни метаболита в следствие на О-деметиране), като основният представлява 5% от експозицията на основното вещество. Около 20 метаболита на кабазитаксел се екскретират с урината и фецеса.

Въз основа на *in vitro* проучвания, потенциалният риск за инхибиране от кабазитаксел в клинично значими концентрации е възможен за лекарствени продукти, основно субстрати на CYP3A.

Клинично проучване обаче показва, че кабазитаксел (25 mg/m² приложен като еднократна 1-часова инфузия), не променя плазмените нива на мидазолам, който е изследван субстрат на CYP3A. Поради това, едновременното приложение в терапевтични дози на субстрати на CYP3A с кабазитаксел при пациенти, не се очаква да има клинично значение.

Няма потенциален риск за инхибиране на лекарствени продукти, които са субстрати на други CYP ензими (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 и 2D6), също така няма потенциален риск за индукция от кабазитаксел на лекарствени продукти, субстрати на CYP1A, CYP2C9 и CYP3A. Кабазитаксел не инхибира *in vitro* основния път на биотрансформация на варфарин в 7-хидроксиварфарин, което се медира от CYP2C9. Следователно не се очакват фармакокинетични взаимодействия на кабазитаксел с варфарин *in vivo*.

In vitro кабазитаксел не инхибира Multidrug-Resistant Proteins (MRP): MRP1 и MRP2 или органичния катионен транспортер (OCT1). Кабазитаксел инхибира транспортирането на Р-гликопротеина (PgP) (дигоксин, винбластин), Breast-Cancer-Resistant-Proteins (BCRP) (метотрексат) и транспортирания полипептид на органични аниони OATP1B3 (ССК8) в концентрации най-малко 15 пъти от наблюдаваните в клинични условия, докато инхибирането на транспорта на OATP1B1 (естрадиол 17β-глюкуронид) е в концентрации само 5 пъти от наблюдаваните в клинични условия. Следователно рискът за взаимодействие *in vivo* със субстрати на MRP, OCT1, PgP, BCRP и OATP1B3 в доза 25 mg/m² е малко вероятен. Възможен е риск за взаимодействие с OATP1B1 транспортер, особено по време на инфузията (1 час) и до 20 минути след края на инфузията (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След едночасова интравенозна инфузия на маркиран ¹⁴C кабазитаксел в доза 25 mg/m² при пациенти, приблизително 80% от приложената доза се елиминира в рамките на 2 седмици. Кабазитаксел основно се екскретира чрез фецеса като множество метаболити (76% от дозата), докато бъбречната екскреция на кабазитаксел и метаболитите е по-малко от 4% от дозата (2,3% като непроменен лекарствен продукт в урината).

Кабазитаксел има висок плазмен клирънс от 48,5 l/h (26,4 l/h/m² за пациент със средна телесна повърхност 1,84 m²) и дълъг терминален полуживот 95 часа.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

В популяционен фармакокинетичен анализ при 70 пациенти на възраст 65 и повече години (57 от 65 до 75 и 13 пациенти над 75 години) не е наблюдавано влияние на възрастта върху фармакокинетиката на кабазитаксел.

Педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на JEV TANA при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени.

Чернодробно увреждане

Кабазитаксел се елиминира основно чрез чернодробен метаболизъм.

Специално проучване при 43 онкологични пациенти с чернодробно увреждане не показва влияние на лекото (общ билирубин >1 до ≤1,5 пъти ГГН или AST >1,5 пъти ГГН) или умерено (общ билирубин >1,5 до ≤3,0 пъти ГГН) чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на кабазитаксел. Максималната поносима доза (МПД) на кабазитаксел е съответно 20 mg/m² и 15 mg/m².

При 3 пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин >3 пъти ГГН) е наблюдавано 39% намаление на клирънса в сравнение с пациенти с леко чернодробно увреждане, което показва известно влияние на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на кабазитаксел. Не е установена МПД на кабазитаксел при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Въз основа на данните за безопасност и поносимост, дозата на кабазитаксел трябва да се намали при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4). JEV TANA е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Екскрецията на кабазитаксел през бъбреците е минимална (2,3% от дозата). Популяционен фармакокинетичен анализ, извършен при 170 пациенти, включващ 14 пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс в границите от 30 до 50 ml/min) и 59 пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс в границите от 50 до 80 ml/min) показва, че лекото до умерено бъбречно увреждане няма значими ефекти върху фармакокинетиката на кабазитаксел. Това е потвърдено от специално сравнително фармакокинетично проучване при пациенти със солидни тумори с нормална бъбречна функция (8 пациенти), умерено

(8 пациенти) и тежко (9 пациенти) бъбречно увреждане, които са получили няколко цикъла кабазитаксел като единична интравенозна инфузия до 25 mg/m².

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, но са наблюдавани при кучета след еднократна доза, 5-дневно и седмично прилагане при нива на експозиция, по-ниски от нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, са артериоларна/периартериоларна некроза в черния дроб, хиперплазия на жлъчните каналчета и/или хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.2).

Нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, но са наблюдавани при плъхове по време на проучвания за токсичност при многократно прилагане, при нива на експозиция, по-високи от нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, са нарушения на очите, характеризиращи се със субкапсуларно помътняване/дегенерация на лещата. Тези ефекти са били частично обратими след 8 седмици.

Проучвания за карциногенност не са провеждани с кабазитаксел.

Кабазитаксел не индуцира мутации при бактериален тест за обратими мутации (тест на Ames). Не е кластогенен при *in vitro* тест в човешки лимфоцити (няма индукция на структурни хромозомни аберации, но се увеличава броят на полиплоидните клетки) и индуцира увеличение на микроядрата в *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове. Тези генотоксични находки (по анеугенен механизъм) са присъщи за фармакологичното действие на съединението (инхибиране на тубулиновата деполимеризация).

Кабазитаксел не повлиява чифтосването или фертилитета при третирани мъжки плъхове. Въпреки това при проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана дегенерация на семенните везикули и атрофия на семенните каналчета в тестисите при плъхове и дегенерация на тестисите (минимална некроза на единични епителни клетки в епидидима) при кучета. Експозициите при животни са били подобни или по-ниски от тези, наблюдавани при хора, получаващи клинично значими дози кабазитаксел.

Кабазитаксел индуцира ембриофетална токсичност при женски плъхове, третирани интравенозно веднъж дневно от гестационен ден 6 до 17, свързана с токсичност за майката и състояща се в фетална смърт и намалено средно фетално тегло, асоциирано със забавяне на скелетната осификация. Експозициите при животни са били по-ниски от тези, наблюдавани при хора, получаващи клинично значими дози кабазитаксел. Кабазитаксел преминава плацентарната бариера при плъхове.

При плъхове кабазитаксел и неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко в количество до 1,5% от приложената доза в продължение на 24 часа.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Резултатите от проучванията за оценка на риска за околната среда показват че JEVTANA няма да причини сериозен риск за водната среда (вж. точка 6.6 за изхвърлянето на неизползвания лекарствен продукт).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Концентрат

полисорбат 80

лимонена киселина

Разтворител
етанол 96%
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Да не се използват инфузионни PVC контейнери или полиуретанови комплекти за инфузия за приготвяне и приложение на инфузионния разтвор.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
3 години.

След отваряне

Флаконите с концентрат и разтворител трябва да се използват веднага. Ако не се използват веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба, са отговорност на потребителя.

След първоначално разреждане на концентрата с разтворителя

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 1 час при стайна температура (15°C-30°C). От микробиологична гледна точка сместа концентрат-разтворител трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C - 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

След крайно разреждане в инфузионния сак/бутилка

Доказана е химична и физична стабилност на инфузионния разтвор за 8 часа при стайна температура (включително и 1 час време за инфузията) и за 48 часа при съхранение в хладилник (включително и 1 час време за инфузията).

От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C - 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник.

За условията на съхранение след отваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Една опаковка съдържа един флакон с концентрат и един флакон с разтворител:

- Концентрат: 1,5 ml концентрат в 15 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I), затворен със сива хлоробутилова гумена запушалка, запечатана с алуминиева обкатка, покрита със светложелено пластмасово отчупващо се капаче. Всеки флакон съдържа 60 mg кабазитаксел на 1,5 ml номинален обем (обем на напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml). Този обем на напълване е установен при разработването на JEVTANA, за да се компенсира загубата на течност при приготвяне на премикса. Това гарантира, че след разреждане с **цялото** съдържание на придружаващия разтворител за

JEVTANA, е наличен минимален обем 6 ml, който може да се изтегли от премикса, съдържащ 10 mg/ml JEVTANA, което съответства на обявеното количество от 60 mg на флакон.

- Разтворител: 4,5 ml разтворител в 15 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I), затворен със сива хлоробутилова гумена запушалка, запечатана със златиста алуминиева обкатка, покрита с безцветно пластмасово отчупващо се капаче. Всеки флакон съдържа 4,5 ml номинален обем (обем на напълване: 5,67 ml). Този обем на напълване е установен при разработването и гарантира, че след добавяне на **цялото** съдържание на флакона с разтворител към съдържанието на флакона с JEVTANA 60 mg концентрат, концентрацията на премиксния разтвор е 10 mg/ml JEVTANA.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

JEVTANA трябва да се приготвя и прилага само от персонал, обучен за работа с цитотоксични средства. Бременни жени от персонала не трябва да работят с лекарствения продукт. Както и при другите антинеопластични средства, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на JEVTANA, като се има предвид използването на предпазни устройства, персонални предпазни средства (например ръкавици) и процедури за приготвяне. Ако на някой етап от работата JEVTANA влезе в контакт с кожата, измийте я незабавно и обилно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, измийте ги незабавно и обилно с вода.

Винаги разреждайте концентрата за инфузионен разтвор с **целия** предоставен разтворител преди да го прибавите към инфузионния разтвор.

Прочетете **ЦЕЛИЯ** раздел внимателно, преди смесване и разреждане. JEVTANA изисква **ДВЕ** разреждания преди приложение. Следвайте инструкциите за приготвяне, посочени по-долу.

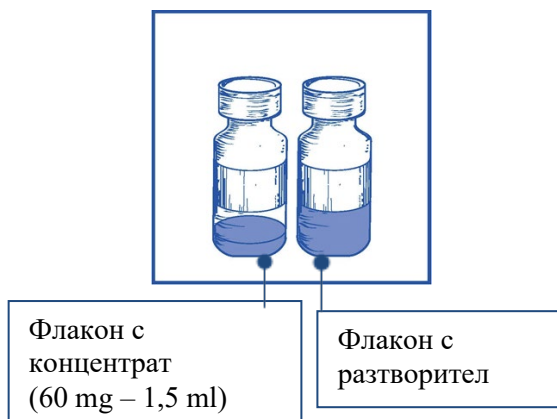
Забележка: Както JEVTANA 60 mg/1,5 ml флакон с концентрат (обем на напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml) така и флаконът с разтворител (обем на напълване: 5,67 ml) съдържат допълнителен обем, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето. Този допълнителен обем гарантира, че след разреждане с **ЦЯЛОТО** съдържание на придружаващия разтворител, се получава разтвор, съдържащ 10 mg/ml кабазитаксел.

За приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се извърши по асептичен начин следният двустепенен процес на разреждане.

Стъпка 1: Начално разреждане на концентрата за инфузионен разтвор с предоставения разтворител.

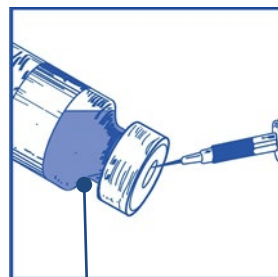
Стъпка 1.1

Огледайте флакона с концентрат и предоставения разтворител. Концентрираният разтвор и разтворителят трябва да са бистри.



Стъпка 1.2

С помощта на спринцовка, снабдена с игла, асептично изтеглете **цялото** съдържание на предоставения разтворител чрез частично обръщане на флакона.



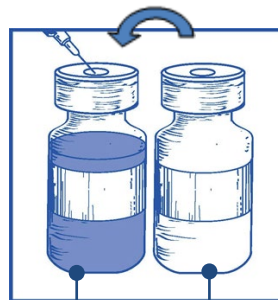
Флакон с
разтворител

Стъпка 1.3

Инжектирайте **цялото** съдържание в съответния флакон с концентрат.

За да се ограничи колкото е възможно образуването на пяна при инжектиране на разтворителя, насочете иглата към вътрешната стена на флакона с концентрат и инжектирайте бавно.

След разтваряне, полученият разтвор съдържа 10 mg/ml кабазитаксел.



Смес
концентрат-
разтворител
(10 mg/ml)

Флакон с
разтворител

Стъпка 1.4

Махнете спринцовката и иглата и смесете ръчно и внимателно чрез многократни обръщания, до получаване на бистър и хомогенен разтвор. Това може да отнеме приблизително 45 секунди.



Смес концентрат-
разтворител 10 mg/ml

Стъпка 1.5

Оставете този разтвор за около 5 минути и след това проверете дали разтворът е хомогенен и бистър.

Нормално е да има пяна и след този период.



Смес концентрат-
разтворител 10 mg/ml

Тази получена смес концентрат-разтворител съдържа 10 mg/ml кабазитаксел (минимум 6 ml обем за доставяне). Второто разреждане трябва да се направи веднага (в рамките на 1 час), както е описано в Стъпка 2.

Може да е необходим повече от един флакон от сместа концентрат-разтворител, за да се приложи предписаната доза.

Стъпка 2: Второ (крайно) разреждане за инфузия

Стъпка 2.1

С помощта на градуирана спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично необходимото количество от сместа концентрат-разтворител (10 mg/ml кабазитаксел). Като пример, за получаване на доза от 45 mg JEVTANA, ще са необходими 4,5 ml от сместа концентрат-разтворител, приготвена според Стъпка 1.

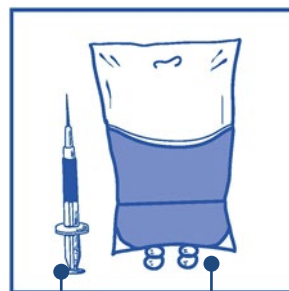
Тъй като може да има пяна по стената на флакона на този разтвор след приготвянето му, описано в Стъпка 1, за предпочитане е иглата на спринцовката да се постави в средата при изтеглянето.



Смес концентрат-разтворител
10 mg/ml

Стъпка 2.2

Инжектирайте в стерилен, несъдържащ PVC контейнер с 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Концентрацията на инфузионния разтвор трябва да бъде между 0,10 mg/ml и 0,26 mg/ml.

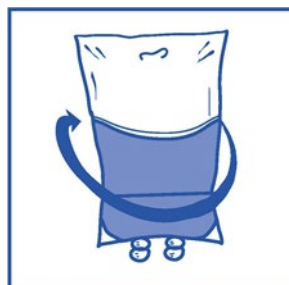


Необходимо количество от сместа концентрат-разтворител

5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)

Стъпка 2.3

Отстранете спринцовката и смесете съдържанието на инфузионния сак или бутилка ръчно чрез разклащане.



Стъпка 2.4

Както при всички продукти за парентерално приложение, полученият инфузионен разтвор трябва да бъде проверен визуално преди употреба. Тъй като инфузионният разтвор е преситен, може да кристализира с течение на времето. В този случай, разтворът не трябва да се използва и трябва да се изхвърли.



Инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Въпреки това, времето на съхранение преди употреба може да бъде по-дълго при определени условия, посочени в точка 6.3. Препоръчва се по време на приложение да се използва инлайн филтър с номинален размер на порите 0,22 микрометра (0,2 микрометра).

Да не се използват инфузионни PVC контейнери или полиуретанови комплекти за инфузия за приготвяне и приложение на JEVTANA.

JEVTANA не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/676/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 март 2011 г.

Дата на последно подновяване: 14 декември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

JEVTANA 60 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
кабазитаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml концентрат съдържа 40 mg кабазитаксел.
Един 1,5 ml флакон концентрат съдържа 60 mg кабазитаксел.
Флаконът с концентрат (напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml) и флаконът с разтворител (5,67 ml) съдържат допълнителен обем, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето. Този допълнителен обем гарантира, че след **първоначално разреждане с ЦЯЛОТО съдържание на флакона с разтворител**, концентрацията на кабазитаксел е 10 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества
Флакон концентрат: полисорбат 80 и лимонена киселина
Флакон разтворител: етанол 96% и вода за инжекции
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
1 флакон 1,5 ml концентрат и 1 флакон 4,5 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Флакони за еднократна употреба

ВНИМАНИЕ: Необходим е двуетапен процес на разреждане. Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение (инфузия) СЛЕД крайно разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧНО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разредения разтвор.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/676/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА за КОНЦЕНТРАТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

JEVTANA 60 mg стерилен концентрат
кабазитаксел

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Разрежда се с ЦЕЛИЯ предоставен разтворител.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,5 ml
10 mg/ml след първото разреждане

6. ДРУГО

Разтвор за i.v. инфузия след крайно разреждане (вижте листовката).
Съдържа допълнителен обем.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН за РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

РАЗТВОРИТЕЛ за JEVTANA

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Използвайте ЦЯЛОТО съдържание за разреждане (вижте листовката).

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

4,5 ml (етанол 96% и вода за инжекции)

6. ДРУГО

Този флакон съдържа допълнителен обем.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

JEVTANA 60 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор кабазитаксел (cabazitaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява JEVТANA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена JEVТANA
3. Как да използвате JEVТANA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате JEVТANA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява JEVТANA и за какво се използва

Името на Вашето лекарство е JEVТANA. Общоприетото му име е кабазитаксел. То принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени „таксани”, използвани за лечение на злокачествени заболявания.

JEVТANA се използва за лечение на рак на простатата в напреднал стадий след проведена друга химиотерапия. Неговото действие е чрез спиране растежа на клетката и нейното размножаване.

Като част от Вашето лечение, Вие също ще приемате през устата кортикостероидно лекарство (преднизон или преднизолон) всеки ден. Попитайте Вашия лекар за информация относно това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена JEVТANA

Не използвайте JEVТANA ако

- сте алергични (свръхчувствителни) към кабазитаксел, други таксани или полисорбат 80, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- броят на Вашите бели кръвни клетки е много нисък (броят на неутрофилите е по-малък или равен на $1\,500/\text{mm}^3$),
- имате тежко нарушена функция на черния дроб,
- наскоро сте били ваксинирани или смятате да се ваксинирате срещу жълта треска.

Не трябва да Ви бъде прилагана JEVТANA, ако някое от гореизброените се отнасят за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар преди да използвате JEVТANA.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с JEVТANA ще Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки и задоволителна чернодробна и бъбречна функция, за да получавате JEVТANA.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако:

- имате висока температура. По време на лечението с JEVТANA е много вероятно броят на белите кръвни клетки да бъде намален. Вашият лекар ще наблюдава кръвните резултати и общото Ви състояние за появата на признаци на инфекция. Той/тя може да Ви даде други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки. Пациенти с нисък брой кръвни клетки могат да развият животозастрашаващи инфекции. Първият признак за инфекция може да е висока температура, така че ако се появи, незабавно информирайте Вашия лекар.
- някога сте имали някакви алергии. Сериозни алергични реакции могат да се появят по време на лечението с JEVТANA.
- имате тежка или продължителна диария, гадене или повръщане. Всяко от тези състояния може да причини обезводняване. Вашият лекар може да Ви предпише лечение.
- имате усещане за скованост, изтръпване, парене или намалена чувствителност на ръцете или краката.
- ако имате проблеми с кървене от червата или има промяна в цвета на изпражненията, или стомашна болка. Ако кървенето или болката са силни, Вашият лекар ще спре лечението Ви с JEVТANA. Това е, защото JEVТANA може да повиши риска от кървене или образуване на пробив в чревната стена.
- имате бъбречни проблеми.
- получите пожълтяване на кожата и очите, потъмняване на урината, тежко гадене или повръщане, тъй като те могат да бъдат признаци или симптоми на чернодробни проблеми.
- се появят чернодробни нарушения по време на лечението.
- имате значително увеличаване или намаляване на обема на урината през деня.
- ако имате кръв в урината.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас, незабавно информирайте Вашия лекар. Вашият лекар може да намали дозата на JEVТANA или да спре лечението.

Други лекарства и JEVТANA

Моля информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без рецепта. Това е така, защото някои лекарства могат да окажат въздействие върху ефекта на JEVТANA или JEVТANA да повлияе върху действието на другите лекарства. Тези лекарства включват следните:

- кетоконазол, рифампицин (за инфекции);
- карбамазепин, фенobarбитал или фенитоин (за гърчове);
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (растително лекарство за депресия и други състояния);

- статини (като симвастатин, ловастатин, аторвастатин, розувастатин, или правастатин) (за намаляване на холестерола в кръвта);
- валсартан (за хипертония);
- репаглинид (за диабет).

Посъветвайте се с Вашия лекар преди да се ваксинирате, докато използвате JEV TANA.

Бременност, кърмене и фертилитет

JEV TANA не е показан за употреба при жени.

Използвайте презерватив по време на секс, ако Вашата партньорка е бременна или може да забременее. JEV TANA може да присъства в семенната течност и да засегне плода. Препоръчва се да не ставате баща по време на и до 4 месеца след лечението и да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, защото JEV TANA може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате уморени или замаяни, когато използвате това лекарство. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

JEV TANA съдържа етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа 573,3 mg алкохол (етанол) във всеки флакон с разтворител. Количеството в дозата от това лекарство е еквивалентно на по-малко от 11 ml бира или 5 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти. Ако имате алкохолна зависимост, имате чернодробно заболяване или епилепсия, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

JEV TANA съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 1,56 g полисорбат 80 във всеки флакон от 60 mg концентрат, които са еквивалентни на 1,04 g/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии. Полисорбатите могат да окажат ефект върху сърцето и кръвообращението (например неравномерен или нарушен сърдечен ритъм или ниско кръвно налягане).

3. Как да използвате JEV TANA

Инструкции за употреба

Преди употребата на JEV TANA ще Ви бъдат предписани противоалергични лекарства, за да се намали рискът от алергични реакции.

- JEV TANA ще Ви бъде приложена от Вашия лекар или медицинска сестра.
- JEV TANA трябва да бъде приготвена (разредена) преди да бъде приложена. Практическа информация относно приготвянето и прилагането на JEV TANA от лекари, медицински сестри и фармацевти е дадена в тази листовка.
- JEV TANA ще бъде приложена чрез венозна капкова инфузия в една от вените Ви (интравенозно приложение) в болнична обстановка в продължение на 1 час.

- Като част от Вашето лечение, Вие ще приемате и кортикостероидно лекарство (преднизон или преднизолон) през устата всеки ден.

Какво количество и колко често да се прилага

- Обичайната доза зависи от телесната Ви повърхност. Вашият лекар ще изчисли Вашата телесна повърхност в квадратни метра (m²) и ще реши каква доза да Ви бъде приложена.
- Обикновено инфузията ще Ви се прилага веднъж на 3 седмици.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от Вашето лечение.

Ако забележите някои от следните нежелани реакции, веднага се обърнете към лекар:

- треска (висока температура). Това е честа нежелана реакция (може да засегне до 1 на 10 души).
- тежка загуба на телесни течности (дехидратация). Това е често (може да засегне до 1 на 10 души). Това може да се случи, ако имате тежка или продължителна диария, повишена температура, или повръщане.
- силна болка в стомаха или стомашна болка, която не преминава. Това може да се случи, ако имате пробив в стомаха, хранопровода, тънкото или дебелото черво (стомашно-чревна перфорация). Това може да доведе до смърт.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас, информирайте незабавно Вашия лекар.

Други нежелани лекарствени реакции включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия) или белите кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекции)
- намаляване на броя на тромбоцитите (което води до увеличаване на риска от кръвене)
- загуба на апетит (анорексия)
- стомашно разстройство, включително гадене, повръщане, разстройство или запек
- болка в гърба
- кръв в урината
- чувство на умора, слабост или липса на енергия.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- промяна във вкуса
- недостиг на въздух
- кашлица
- болка в корема
- косопад за кратък период от време (в повечето случаи нормалният растеж на косата се възобновява)
- болка в ставите

- инфекция на отделителната система
- липса на бели кръвни клетки, свързано с висока температура и инфекция
- чувство на скованост, изтръпване, парене или намалена чувствителност на ръцете и краката
- замаяност
- главоболие
- понижаване или повишаване на кръвното налягане
- чувство на дискомфорт в стомаха, стомашни киселини или оригване
- стомашна болка
- хемороиди
- мускулен спазъм
- болезнено или често уриниране
- неволно изпускане на урина
- бъбречно заболяване или проблеми
- ранички в устата и по устните
- инфекции или риск от инфекции
- висока кръвна захар
- безсъние
- психично разстройство
- тревожност
- необичайни усещания или загуба на чувствителност/болка в ръцете и краката
- проблеми с равновесието
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм
- кръвен съсирек в крака или в белия дроб
- усещане за зачервяване на кожата
- болка в устата или гърлото
- ректално кървене
- мускулен дискомфорт, болки, слабост или болка
- подуване на ръцете или краката
- тръпки
- нарушения на ноктите (промяна в цвета на ноктите; отделяне на нокътя)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- ниско ниво на калий в кръвта
- шум в ушите
- затопляне на кожата
- зачервяване на кожата
- възпаление на пикочния мехур, което може да възникне, ако преди това пикочният мехур е подлаган на лечение (цистит, дължащ се на реакция на радиационна памет).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, причиняващо кашлица и затруднено дишане).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате JEVTANA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на етикета на флакона след “Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник.

Информацията за периода на използване и условията за съхранение преди употреба на JEVТANA веднага след като е разреден и готов за употреба са описани в раздела „Практическа информация за медицинските специалисти относно приготвянето, приложението и работата с Jevtana”.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа JEVТANA

Активното вещество е кабазитаксел. Един ml концентрат съдържа 40 mg кабазитаксел. Един флакон концентрат съдържа 60 mg кабазитаксел.

Другите съставки са: полисорбат 80 и лимонена киселина в концентрата, и етанол 96% и вода за инжекции в разтворителя (вижте точка 2 „JEVTANA съдържа алкохол”).

Забележка: Както JEVТANA 60 mg/1,5 ml флакон с концентрат (обем на напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml) така и флаконът с разтворител (обем на напълване: 5,67 ml) съдържат допълнителен обем, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето. Този допълнителен обем гарантира, че след разреждане с **ЦЯЛОТО** съдържание на придружаващия разтворител, се получава разтвор, съдържащ 10 mg/ml кабазитаксел.

Как изглежда JEVТANA и какво съдържа опаковката

JEVTANA е концентрат и разтворител за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър, жълт до жълто-кафяв на цвят, маслен разтвор.

Разтворителят е прозрачен, безцветен разтвор.

Една опаковка JEVТANA съдържа:

- Един флакон за еднократна употреба от прозрачно стъкло, затворен със сива гумена запушалка, запечатана с алуминиева обкатка, покрита със светложелено пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 1,5 ml (номинален обем) концентрат.
- Един флакон за еднократна употреба от прозрачно стъкло, затворен със сива гумена запушалка, запечатана със златиста алуминиева обкатка, покрита с безцветно пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 4,5 ml (номинален обем) разтворител.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Франция

Производител

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ /ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Следващата информация е предназначена само за медицински специалисти.

ПРАКТИЧЕСКА ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ ОТНОСНО ПРИГОТВЯНЕТО, ПРИЛОЖЕНИЕТО И РАБОТАТА С JEVТANA 60 mg КОНЦЕНТРАТ И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Тази информация допълва точки 3 и 5 от листовката за пациента.

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура преди приготвянето на инфузионния разтвор.

Несъвместимости

Това лекарство не трябва да се смесва с други лекарства, освен тези, използвани за разреждане.

Срок на годност и специални условия на съхранение

За опаковката JEVТANA 60 mg концентрат и разтворител

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник.

След отваряне

Флаконите с концентрат и разтворител трябва да се използват веднага. Ако не се използват веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя. От микробиологична гледна точка, двустепенният процес на разреждане трябва да се извърши в контролирани и асептични условия (вижте по-долу „Предпазни мерки при приготвяне и работа”).

След първоначално разреждане на JEVТANA 60 mg концентрат с **цялото** съдържание на флакона с разтворител, е доказана химична и физична стабилност в периода на използване за 1 час при стайна температура.

След крайно разреждане в инфузионния сак/бутилка

Доказана е химична и физична стабилност на инфузионния разтвор за 8 часа при стайна температура (15°C - 30°C), включително и 1 час време за инфузията и за 48 часа при съхранение в хладилник, включително и 1 час време за инфузията.

От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C - 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Предпазни мерки при приготвяне и работа

Подобно на други антинеопластични средства, е необходимо внимание при приготвяне и работа с разтвори на JEVТANA, като се има предвид употребата на предпазни устройства, персонални предпазни средства (например ръкавици) и процедури за приготвяне.

Ако на някой етап от работата JEVТANA влезе в контакт с кожата, измийте я незабавно и обилно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, измийте ги незабавно и обилно с вода.

JEVТANA трябва да се приготвя и прилага само от персонал, обучен за работа с цитотоксични средства. Бременни жени от персонала не трябва да работят с продукта.

Винаги разреждайте концентрата за инфузионен разтвор с **целия** предоставен разтворител преди да бъде добавен към инфузионните разтвори.

Стъпки за приготвяне

Прочетете **ЦЕЛИЯ** раздел внимателно, преди смесване и разреждане. JEV TANA изисква **ДВЕ** разреждания преди приложение. Следвайте инструкциите за приготвяне, посочени по-долу.

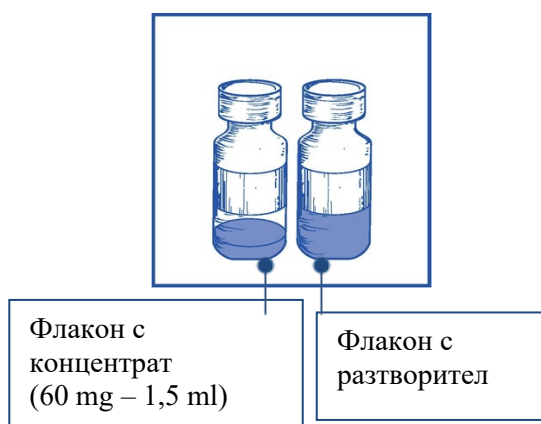
Забележка: Както JEV TANA 60 mg/1,5 ml флакон с концентрат (обем на напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml) така и флаконът с разтворител (обем на напълване: 5,67 ml) съдържат допълнителен обем, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето. Този допълнителен обем гарантира, че след разреждане с **ЦЯЛОТО** съдържание на придружаващия разтворител, се получава разтвор, съдържащ 10 mg/ml кабазитаксел.

За приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се извърши по асептичен начин следният двустепенен процес на разреждане.

Стъпка 1: Начално разреждане на концентрата за инфузионен разтвор с предоставения разтворител.

Стъпка 1.1

Огледайте флакона с концентрат и предоставения разтворител. Концентрираният разтвор и разтворителят трябва да са бистри.



Стъпка 1.2

С помощта на спринцовка, снабдена с игла, асептично изтеглете **цялото** съдържание на предоставения разтворител чрез частично обръщане на флакона.



Стъпка 1.3

Инжектирайте **цялото** съдържание в съответния флакон с концентрат.

За да се ограничи колкото е възможно образуването на пяна при инжектиране на разтворителя, насочете иглата към вътрешната стена на флакона с концентрат и инжектирайте бавно.

След разтваряне, полученият разтвор съдържа 10 mg/ml кабазитаксел.



Стъпка 1.4

Махнете спринцовката и иглата и смесете ръчно и внимателно чрез многократни обръщания, до получаване на бистър и хомогенен разтвор. Това може да отнеме приблизително 45 секунди.



Смес концентрат-
разтворител
10 mg/ml

Стъпка 1.5

Оставете този разтвор за около 5 минути и след това проверете дали разтворът е хомогенен и бистър.

Нормално е да има пяна и след този период.



Смес концентрат-
разтворител 10 mg/ml

Тази получена смес концентрат-разтворител съдържа 10 mg/ml кабазитаксел (минимум 6 ml обем за доставяне). Второто разреждане трябва да се направи веднага (в рамките на 1 час), както е описано в Стъпка 2.

Може да е необходим повече от един флакон от сместа концентрат-разтворител, за да се приложи предписаната доза.

Стъпка 2: Второ (крайно) разреждане за инфузия

Стъпка 2.1

С помощта на градуирана спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично необходимото количество от сместа концентрат-разтворител (10 mg/ml кабазитаксел). Като пример, за получаване на доза от 45 mg JEVTANA, ще са необходими 4,5 ml от сместа концентрат-разтворител, приготвена според Стъпка 1.

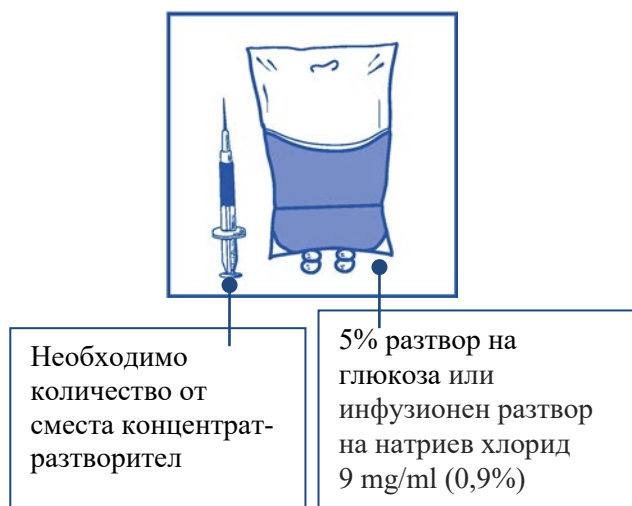
Тъй като може да има пяна по стената на флакона на този разтвор след приготвянето му, описано в Стъпка 1, за предпочитане е иглата на спринцовката да се постави в средата при изтеглянето.



Смес концентрат-
разтворител 10 mg/ml

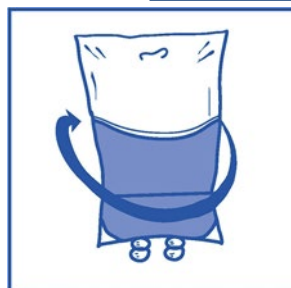
Стъпка 2.2

Инжектирайте в стерилен, несъдържащ PVC контейнер с 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Концентрацията на инфузионния разтвор трябва да бъде между 0,10 mg/ml и 0,26 mg/ml.



Стъпка 2.3

Отстранете спринцовката и смесете съдържанието на инфузионния сак или бутилка ръчно чрез разклащане.



Стъпка 2.4

Както при всички продукти за парентерално приложение, полученият инфузионен разтвор трябва да бъде проверен визуално преди употреба. Тъй като инфузионният разтвор е преситен, може да кристализира с течение на времето. В този случай, разтворът не трябва да се използва и трябва да се изхвърли.



Инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Въпреки това, времето на съхранение преди употреба може да бъде по-дълго при определени условия, споменати по-горе в **Срок на годност и специални условия на съхранение**.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Начин на приложение

JEVTANA се прилага като едночасова инфузия.

Препоръчва се използването на инлайн филтър с номинален размер на порите 0,22 микрометра (0,2 микрометра) по време на приложението.

Да не се използват инфузионни PVC контейнери или полиуретанови комплекти за инфузия за приготвяне и приложение на инфузионния разтвор.