

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JEVTANA 60 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 40 mg kabatsitakselia.

Jokaisessa injektiopullossa on 1,5 ml (nimellistilavuus) konsentraattia sisältäen 60 mg kabatsitakselia. Kun konsentraatti on laimennettu koko liuotinmäärällä, yksi ml liuosta sisältää 10 mg kabatsitakselia.

Huomaa: Sekä JEVANA 60 mg/1,5 ml konsentraatti-injektiopullo (täyttötilavuus: 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) että liuotininjektiopullo (täyttötilavuus: 5,67 ml) sisältävät ylitäytön kompensoimaan liuottamisessa syntyvää nestehävikkiä. Tällä ylitäytöllä varmistetaan, että kun mukana toimitettu **KOKO** liuotinmäärä on käytetty laimennukseen, liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen injektiopullo liuotinta sisältää 573,3 mg etanolia (96 %).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, keltainen tai ruskeankeltainen öljymäinen liuos.

Liuotin on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

JEVTANA yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastaattista, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, joita on aiemmin hoidettu dosetakselilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

JEVTANA-valmisteen käyttö on rajattava solunsalpaajien antoon erikoistuneisiin yksiköihin ja se tulee annostella syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vakavien yliherkkyysoireiden, kuten hypotension ja bronkospasmin hoitoon tarkoitettujen välineiden ja laitteiden täytyy olla saatavilla (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys

Suosittelua esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ennen jokaista JEVANA-infusiota yliherkkyysoireiden ja sen vaikeusasteen lieventämiseksi. Esilääkitykseksi suositellaan seuraavia laskimonsisäisiä lääkevalmisteita:

- antihistamiini (dekskloorifeniramiini 5 mg tai difenhydramiini 25 mg tai vastaava),
- kortikosteroidi (deksametasoni 8 mg tai vastaava) ja
- H₂-antagonisti (ranitidiini tai vastaava) (ks. kohta 4.4).

Profylaktista antiemeettistä lääkitystä suun kautta tai laskimoon voidaan antaa tarpeen mukaan.

Koko hoidon ajan on varmistettava potilaan riittävä nesteytys komplikaatioiden, kuten munuaisten vajaatoiminnan estämiseksi.

Annostus

Suosittelut JEVANA-annos on 25 mg/m² 1 tunnin infuusiona laskimoon joka 3. viikko yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin annoksella 10 mg suun kautta päivittäin hoidon ajan.

Annosmuutokset

Annosta on muutettava, jos potilaalla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia (gradus-arvot viittaavat CTCAE 4.0-luokitukseen, Common Terminology Criteria for Adverse Events):

Taulukko 1 – Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten takia kabatsitakselihoitoa saaville potilaille

Haittavaikutukset	Annosmuutokset
Pitkittänyt gradus ≥ 3 neutropenia (yli 1 viikon) asianmukaisesta hoidosta huolimatta mukaan lukien G-CSF	Hoidon keskeytys kunnes neutrofiiliarvo on $>1\ 500$ solua/mm ³ , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m ² :stä 20 mg/m ² :een
Kuumeinen neutropenia tai neutropeninen infektio	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee tai korjautuu ja kunnes neutrofiiliarvo on $> 1\ 500$ solua/mm ³ , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m ² :stä 20 mg/m ² :een
Gradus ≥ 3 ripuli tai jatkuva ripuli huolimatta oikeasta hoidosta, kuten nesteytyksestä ja elektrolyyttitiputuksesta	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee tai ripuli loppuu, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m ² :stä 20 mg/m ² :een
Gradus > 2 perifeerinen neuropatia	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m ² :stä 20 mg/m ² :een

Jos potilas saa edelleen jonkin näistä reaktioista annoksella 20 mg/m², voidaan vielä harkita annoksen laskemista 15 mg/m² asti tai JEVANA-hoidon lopettamista. Tietoa potilaista, jotka ovat saaneet pienempää annosta kuin 20 mg/m², on vain vähän..

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kabatsitakseli metaboloituu suuressa määrin maksassa. Potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1, \leq 1,5$ x normaaliarvon yläraja (ULN) tai ASAT $> 1,5$ x ULN), on annettava pienempi kabatsitakseliannos 20 mg/m². Kabatsitakseli on annettava varoen ja tarkassa turvallisuusseurannassa, kun potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta.

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1,5, \leq 3,0$ x ULN), suurin siedetty annos (MTD) oli 15 mg/m². Jos kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle päätetään antaa hoito, kabatsitakseliannosta 15 mg/m² ei saa ylittää. Tämän annoksen tehokkuudesta on kuitenkin vain vähän tietoa.

Kabatsitakseliä ei saa antaa potilaille, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x normaaliarvon yläraja (ULN)) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu elimistöstä munuaisten kautta vain vähän. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, joka ei edellytä hemodialyysihoitoa. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ($CL_{CR} < 15$ ml/min/1,73 m²), pitäisi hoitaa varoen potilaan kunnon ja vähäisen saatavilla olevan tiedon mukaan ja seurata tarkasti hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Läkkäät

Läkkäille potilaille ei suositella erityistä kabatsitakseliannoksen muuttamista (ks. myös kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Vältä samanaikaista käyttöä lääkevalmisteilla, jotka ovat CYP3A-entsyymien voimakkaita induktoreita tai voimakkaita inhibiittoreita. Jos potilas kuitenkin tarvitsee samanaikaista voimakasta CYP3A:n estäjää, on harkittava kabatsitakseliannoksen pienentämistä 25 %:lla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää JEVTANA-valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon. JEVTANA-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Tuotteen valmistus- ja annostusohjeet, ks. kohta 6.6.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaitteita.

JEVTANA-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys kabatsitakselille, muille taksaaneille tai polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Neutrofiiliarvo on alle $1\,500/\text{mm}^3$.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 3 \times \text{ULN}$).
- Keltakuumerokotteen samanaikainen anto (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kaikille potilaille pitäisi antaa esilääkitys ennen kabatsitakseli-infuusion antamista (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava tarkasti yliherkkyysreaktioiden varalta varsinkin ensimmäisen ja toisen infuusion aikana. Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä muutaman minuutin kuluessa kabatsitakseli-infuusion aloittamisesta, joten laitteet ja välineet hypotension ja bronkospasmin hoitoon on oltava saatavilla. Vaikeita reaktioita mukaan lukien yleistynyttä ihottumaa/eryteemaa, hypotensiota ja bronkospasmeja voi esiintyä. Vaikeat yliherkkyysreaktiot vaativat kabatsitakselihoitoon välitöntä keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. JEVTANA-hoito on lopetettava yliherkkyysreaktion saaneilta potilailta (ks. kohta 4.3).

Luuydinlama

Luuydinlama, jonka merkinä ilmenee neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa tai pansytopeniaa, voi ilmaantua (ks. ”Neutropeniariski” ja ”Anemia” kohdassa 4.4 jäljempänä).

Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitakselilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF:ää ASCOn (American Society of Clinical Oncology) ohjeiden ja/tai paikallisen hoitokäytännön mukaan neutropeniariskin pienentämiseksi tai neutropeenisten komplikaatioiden hoitamiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). Primaarista estolääkitystä G-CSF:llä pitäisi harkita potilaille, joilla on korkea kliininen riskiprofiili (yli 65-vuotias, huono yleiskunto, aikaisempia kuumeisen neutropenian jaksoja, laajoja aikaisempia sädehoitajaksoja, huono ravitsemustila tai muu vaikea yleissairaus) altistaen heidät suurentuneelle komplikaatoriskille pitkittyneen neutropenian johdosta. G-CSF:n käytön on osoitettu pienentävän neutropenian esiintymistä ja lieventävän sen vaikeusastetta.

Neutropenia on kabatsitakselihoidon yleisin haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Täydellisen verenkuvan seuraaminen on tärkeää viikoittain 1. syklin ajan ja sen jälkeen ennen jokaista hoitosykliä, jotta annosta voidaan muuttaa tarvittaessa.

Annosta pitää laskea kuumeisen neutropenian tai pitkittyneen neutropenian ilmaantuessa oikeasta hoidosta huolimatta (ks. kohta 4.2).

Jatka hoitoa vasta kun neutrofiiliarvo on tasolla $\geq 1500/\text{mm}^3$ (ks. kohta 4.3).

Ruoansulatuselimistö

Oireet, kuten mahakipu tai mahan arkuus, kuume, jatkuva ummetus ja ripuli, joihin voi liittyä neutropeniaa, voivat olla ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden ensimmäisiä ilmenemismuotoja, ja ne on tutkittava ja hoidettava pian. Kabatsitakselihoidon viivästyttäminen tai lopettaminen voi olla tarpeen.

Pahoinvoinnin, oksennuksen, ripulin ja nestehukan riski

Jos potilailla esiintyy ripulia kabatsitakselihoidon jälkeen, heitä voidaan hoitaa tavanomaisilla ripulilääkevalmisteilla. Potilaiden asianmukaisesta nesteyttämisestä on huolehdittava. Ripulia voi esiintyä yleisimmin potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vatsan alueen tai lantion sädehoitoa. Kuivuminen on yleisempää 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Potilaiden nestetasapaino on palautettava ja seerumin elektrolyyttitasoa, erityisesti kaliumia, on seurattava ja korjattava asianmukaisilla menetelmillä. Hoidon keskeyttäminen tai annoksen vähentäminen voi olla tarpeen gradus ≥ 3 ripulissa (ks. kohta 4.2). Jos potilailla esiintyy pahoinvointia tai oksentamista, heitä voidaan hoitaa yleisesti käytetyillä pahoinvointilääkkeillä.

Vakavien ruoansulatuselimistön reaktioiden riski

Kabatsitakselihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatiota, ileusta sekä koliittia, joskus jopa kuolemaan johtaneina (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka ovat erityisen suuressa vaarassa saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita. Näitä ovat esimerkiksi neutropenipotilaat, iäkkäät potilaat, potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti NSAID-valmisteita (tulehduskipulääkkeitä), veren hyytymistä estäviä lääkkeitä tai antikoagulantteja, sekä potilaat, jotka ovat saaneet sädehoitoa lantion alueelle tai joilla on ollut ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavauma tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa, perifeeristä sensorista neuropatiaa (esim. parestesiaa, dysestesiaa) ja perifeeristä motorista neuropatiaa on havaittu kabatsitakselia saaneilla potilailla. Kabatsitakselihoitoa saavia potilaita on neuvottava kertomaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille on kehittynyt neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai heikkoutta. Lääkärin on arvioitava ilmennyt neuropatia tai sen paheneminen ennen jokaista hoitokertaa. Hoidon antoa on siirrettävä, kunnes oireet paranevat. Kabatsitakseliannosta on pienennettävä 25 mg/m^2 :sta 20 mg/m^2 :een perifeerisessä neuropatiassa, jossa gradus > 2 (ks. kohta 4.2).

Anemia

Anemiaa on havaittu kabatsitakselia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Hemoglobiini ja hematokriitti on tarkistettava ennen kabatsitakselihoitoa ja jos potilaalla on anemian tai verenhukan oireita. Varovaisuutta suositellaan, jos potilaan hemoglobiini < 10 g/dl ja on ryhdyttävä asianmukaisiin, kliinisen vasteen mukaisiin toimiin.

Munuaisten vajaatoiminnan riski

Munuaisten toimintahäiriöitä on raportoitu sepsiksen, ripulista johtuvan vaikean kuivumisen, oksentelun ja obstruktiivisen virtsatietaudin yhteydessä. Munuaisten vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Munuaisten vajaatoiminnan ilmetessä syy täytyy selvittää ja potilasta on hoidettava tehokkaasti.

Riittävä nesteytys on varmistettava kabatsitakselihoidon aikana. Potilasta on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos päivittäinen virtsamäärä muuttuu merkittävästi. Seerumin kreatiniini on mitattava hoidon alussa, jokaisen verikokeen yhteydessä ja aina, kun potilas ilmoittaa virtsamäärän muuttuneen. Kabatsitakselihoito on lopetettava, jos on viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä munuaisten vajaatoimintaan, joka on luokkaa gradus ≥ 3 (CTCAE 4,0).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalista pneumoniam/pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta on ilmoitettu ja ne ovat voineet johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Jos kehittyy uusia keuhko-oireita tai olemassa olevat pahenevat, potilaita on seurattava tarkkaan, tutkittava nopeasti ja hoidettava asianmukaisesti. Kabatsitakselihoito suositellaan keskeytettäväksi, kunnes diagnoosi on selvillä. Aikainen tukihoito voi auttaa parantamaan potilaan tilaa.

Kabatsitakselihoidon uudelleen aloittamisen hyödyt on arvioitava huolellisesti.

Sydämen rytmihäiriöiden riski

Sydämen rytmihäiriöitä, yleisimmin takykardiaa ja eteisvärinää, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäät henkilöt (≥ 65 -vuotiaat) saavat yleensä enemmän tiettyjä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

J EVTANA-hoito on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Lievää (kokonaisbilirubiini > 1, $\leq 1,5$ x normaaliarvon yläraja (ULN) tai ASAT > 1,5 x ULN) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettavaa annosta on pienennettävä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset

Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä ne voivat lisätä kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Jos voimakkaan CYP3A:n estäjän samanaikaista antoa ei voida välttää, toksisuuden merkkejä on seurattava tarkkaan ja kabatsitakseliannoksen pienentämisestä on harkittava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Voimakkaiden CYP3A-entsyymi-induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä ne voivat vähentää kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Apuaineet

Liuos sisältää 573,3 mg 96 %-etanolia (15 % v/v), mikä vastaa 14 ml olutta tai 6 ml viiniä.

On vahingollinen alkoholismiin sairastuneille.

On otettava huomioon riskiryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että kabatsitakseli metaboloituu lähinnä CYP3A:n kautta (80-90 %) (ks. kohta 5.2).

CYP3A:n estäjät

Ketokonatsolin, voimakkaan CYP3A:n estäjän, toistetut annokset (400 mg kerran vuorokaudessa) pienensivät kabatsitakselin puhdistumaa 20 %, josta seurasi AUC-arvon suureneminen 25 %:lla. Tästä syystä yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A-estäjien kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, indinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) pitäisi välttää, sillä kabatsitakselin pitoisuus plasmassa voi suurentua (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Aprepitantin, kohtalaisen CYP3A:n estäjän, samanaikainen antaminen ei vaikuttanut kabatsitakselin puhdistumaan.

CYP3A-entsyymi-induktorit

Rifampisiin, voimakkaan CYP3A-entsyymi-induktorin, toistetut annokset (600 mg kerran vuorokaudessa) suurensivat kabatsitakselin puhdistumaa 21 %, josta seurasi AUC-arvon pieneneminen 17 %:lla. Tästä syystä yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A-induktorien kanssa (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampiini, rifabutiini, rifapentiini, fenobarbitaali) pitäisi välttää, sillä kabatsitakselin pitoisuus plasmassa voi pienentyä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lisäksi potilaiden pitäisi välttää mäkikuisman käyttöä.

OATP1B1

In vitro kabatsitakselin on myös osoitettu estävän orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidejä (Organic Anion Transport Polypeptides) OATP1B1. Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n substraattien (esim. statiinit, valsartaani, repaglinidi) kanssa on mahdollista, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen. OATP1B1:n substraattien annostelu on suositeltavaa 12 tuntia ennen infuusiota ja vähintään 3 tuntia infuusion päättymisen jälkeen.

Rokotukset

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty kemoterapeuttisilla aineilla, voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia infektioita. JEVTANA-hoitoa saavien potilaiden pitäisi välttää eläviä heikennettyjä rokotteita. Kuolleita tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan käyttää, mutta vaste näihin rokotteisiin voi olla pienentynyt.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kabatsitakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta äidille haitallisilla annoksilla (ks. kohta 5.3) ja että kabatsitakseli läpäisee istukan (ks. kohta 5.3). Kuten muut sytotoksiset lääkeaineet, kabatsitakseli voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille.

Kabatsitakselia ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka ovat hedelmällisessä iässä, ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kabatsitakselin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. Kabatsitakselia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeiden perusteella on havaittu, että kabatsitakseli vaikutti urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään ilman toiminnallista vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kuitenkin, kun otetaan huomioon taksaanien farmakologinen aktiivisuus, niiden genotoksinen vaikutus ja useiden tämän luokan yhdisteiden vaikutus hedelmällisyyteen eläinkokeissa, vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois.

Johtuen mahdollisesta vaikutuksesta miesten siittiösoluihin ja mahdollisesta altistumisesta siemennesteen kautta kabatsitakselilla hoidettavien miesten pitäisi käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon ajan ja heitä neuvotaan jatkamaan sitä 6 kuukautta viimeisen JEV TANA-annoksen jälkeen. Kabatsitakselilla hoidettavien miesten pitäisi estää siemennesteensä joutumista kosketukseen toisten ihmisten kanssa hoidon aikana siemennesteen kautta tapahtuvan mahdollisen altistumisen vuoksi. Kabatsitakselilla hoidettavia miehiä neuvotaan hakemaan ohjeita siemennesteen säilyttämisestä ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kabatsitakseli-valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa väsymystä ja huimausta. Potilaita pitäisi kehottaa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

JEV TANA-valmisteen turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin 371 potilaalla, joilla oli levinnyt, kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja joita hoidettiin kabatsitakseliannoksella 25 mg/m² kolmen viikon välein satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa faasin III tutkimuksessa. Potilaille annettiin keskimäärin 6 sykliä kabatsitakselia.

Yleisimmin ($\geq 10\%$) ilmaantuneet haittavaikutukset, kun otetaan huomioon haitat kaikista gradusluokista, olivat anemia (97,3 %), leukopenia (95,7 %), neutropenia (93,5 %), trombosytopenia (47,4 %) ja ripuli (46,6 %). Yleisimmin ($\geq 5\%$) esiintyvät gradus ≥ 3 -luokan haittavaikutukset kabatsitakseliryhmässä olivat neutropenia (81,7 %), leukopenia (68,2 %), anemia (10,5 %), kuumeinen neutropenia (7,5 %), ripuli (6,2 %).

Kabatsitakselihoitoa saaneista potilaista 68 potilaan (18,3 %) hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi. Yleisin haittavaikutus, joka johti kabatsitakselihoitoon keskeyttämiseen, oli neutropenia.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukossa

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Jokaisen yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset on listattu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten voimakkuus on luokiteltu CTCAE 4.0-luokituksen mukaan (gradus $\geq 3 = G \geq 3$). Yleisydessä on otettu huomioon kaikki haitat niiden voimakkuudesta riippumatta ja ne on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Raportoidut haittavaikutukset ja veriarvojen poikkeamat kabatsitaxelille yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa TROPIC-tutkimuksessa (n=371)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)		Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	
Infektiot	Septinen sokki		4 (1,1)	4 (1,1)
	Verenmyrkytys		4 (1,1)	4 (1,1)
	Selluliitti		6 (1,6)	2 (0,5)
	Virtsatietulehdus		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influenssa		11 (3)	0
	Virtsarakontulehdus		10 (2,7)	1 (0,3)
	Ylempien hengitysteiden infektio		10 (2,7)	0
	Vyöruusu		5 (1,3)	0
	Kandidiaasi		4 (1,1)	0
Veri ja imukudos	Neutropenia ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopenia ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombosytopenia ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Kuumeinen neutropenia		28 (7,5)	28 (7,5)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys		5 (1,3)	0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Kuivuminen		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglykemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokalemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Psykkiset häiriöt	Ahdistus		11 (3)	0
	Sekava olo		5 (1,3)	0
Hermosto	Makuhäiriöt	41 (11,1)		0
	Perifeerinen neuropatia		30 (8,1)	2 (0,5)
	Perifeerinen sensorinen neuropatia		20 (5,4)	1 (0,3)
	Heitehuimaus		30 (8,1)	0
	Päänsärky		28 (7,5)	0
	Tuntoharhat		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Heikentynyt tunto		5 (1,3)	0
	Iskias		4 (1,1)	1 (0,3)
Silmät	Sidekalvotulehdus		5 (1,3)	0
	Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen		5 (1,3)	0
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Huimaus		5 (1,3)	0

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)		Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	
Sydän*	Eteisvärinä		4 (1,1)	2 (0,5)
	Takykardia		6 (1,6)	0
Verisuonisto	Hypotensio		20 (5,4)	2 (0,5)
	Syvä laskimotromboosi		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hypertensio		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ortostaattinen hypotension		5 (1,3)	1 (0,3)
	Kuumat aallot		5 (1,3)	0
	Punastelu		4 (1,1)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	44 (11,9)		5 (1,3)
	Yskä	40 (10,8)		0
	Suunielun kipu		13 (3,5)	0
	Keuhkokuume		9 (2,4)	6 (1,6)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	173 (46,6)		23 (6,2)
	Pahoinvointi	127 (34,2)		7 (1,9)
	Oksentelu	84 (22,6)		7 (1,9)
	Ummetus	76 (20,5)		4 (1,1)
	Vatsakipu	43 (11,6)		7 (1,9)
	Ruoansulatushäiriö		25 (6,7)	0
	Ylävatsakipu		20 (5,4)	0
	Peräpukamat		14 (3,8)	0
	Refluksitauti		12 (3,2)	0
	Peräsuolen verenvuoto		8 (2,2)	2 (0,5)
	Suun kuivuminen		8 (2,2)	1 (0,3)
	Vatsan turvotus		5 (1,3)	1 (0,3)
Iho ja ihonalainen kudος	Hiusten lähtö	37 (10)		0
	Ihon kuivuminen		9 (2,4)	0
	Eryteema		5 (1,3)	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	60 (16,2)		14 (3,8)
	Nivelkipu	39 (10,5)		4 (1,1)
	Raajojen kipu		30 (8,1)	6 (1,6)
	Lihaskouristukset		27 (7,3)	0
	Lihaskipu		14 (3,8)	1 (0,3)
	Rinnan lihasten ja luuston kipu		11 (3)	1 (0,3)
	Kylkikipu		7 (1,9)	3 (0,8)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)		Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		8 (2,2)	6 (1,6)
	Munuaisten vajaatoiminta		7 (1,9)	6 (1,6)
	Kivulias virtsaaminen		25 (6,7)	0
	Munuaiskoliikki		5 (1,3)	1 (0,3)
	Verivirtsaisuus	62 (16,7)		7 (1,9)
	Tiheävirtsaaisuus		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hydronefroosi		9 (2,4)	3 (0,8)
	Virtsaumpi		9 (2,4)	3 (0,8)
	Inkontinenssi		9 (2,4)	0
	Virtsateiden obstruktio		7 (1,9)	5 (1,3)
Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		7 (1,9)	1 (0,3)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	136 (36,7)		18 (4,9)
	Heikkous	76 (20,5)		17 (4,6)
	Kuume	45 (12,1)		4 (1,1)
	Perifeerinen edeema		34 (9,2)	2 (0,5)
	Limakalvojen tulehdus		22 (5,9)	1 (0,3)
	Kipu		20 (5,4)	4 (1,1)
	Rintakipu		9 (2,4)	2 (0,5)
	Edeema		7 (1,9)	1 (0,3)
	Vilunväreet		6 (1,6)	0
	Huonovointisuus		5 (1,3)	0
Tutkimukset	Painonlasku		32 (8,6)	0
	Kohonnut aspartaattiamino-transferaasi		4 (1,1)	0
	Kohonneet transaminaasit		4 (1,1)	0

^a perustuen laboratorioarvoihin

* ks. lisäselvitys alla

Valikoituja haittavaikutuksia

Neutropenia ja siihen liittyvät kliiniset tapahtumat

Gradus ≥ 3 neutropenian esiintyvyys laboratoriotietojen perusteella oli 81,7 %. Gradus ≥ 3 kliinisen neutropenian ja kuumeisen neutropenian esiintyvyys oli 21,3 % ja 7,5 % vastaavasti. Neutropenia oli yleisin haittavaikutus, joka johti lääkehoidon keskeyttämiseen (2,4 %).

Neutropeniisiin komplikaatioihin kuuluivat neutropeniset infektiot (0,5 %), neutropeninen sepsis (0,8 %) ja septinen shokki (1,1 %), joka johti joissain tapauksissa kuolemaan.

G-CSF:n käytön on osoitettu vähentävän neutropenian esiintymistä ja vaikeusastetta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Sydämen toiminta- ja rytmihäiriöt

Sydänhaittavaikutukset riippumatta haitan voimakkuudesta olivat yleisempiä kabatsitakseliryhmässä, jossa gradus ≥ 3 -luokan sydämen rytmihäiriön sai 6 potilasta (1,6 %). Takykardian yleisyys

kabatsitakselille oli 1,6 % eikä yksikään tapaus ollut luokkaa $\text{gradus} \geq 3$. Eteisvärinän yleisyys kabatsitakseli-ryhmässä oli 1,1 %. Sydämen vajaatoiminta oli yleisempää kabatsitakseliryhmässä ja sitä raportoitiin 2 potilaalla (0,5 %). Yksi kabatsitakseliryhmän potilas kuoli sydämen vajaatoimintaan. Yhdellä potilaalla raportoitiin kuolemaan johtanut kammiovärinä (0,3 %) ja 2 potilaalle sydänpysähdys (0,5 %). Tutkijan arvion mukaan yksikään tapauksista ei liittynyt hoitoon.

Verivirtsaisuus

Verivirtsaisuutta (kaikkia vaikeusasteita) havaittiin 20,8 %:lla EFC11785-tutkimuksessa annoksella 25 mg/m² (ks. kohta 5.1). Sekoittavia syitä, kuten taudin etenemistä, mittausteknisiä syitä, infektiota tai antikoagulantti-/tulehduskipu-/aspiriini-lääkitystä todettiin melkein kahdessa kolmasosassa näistä tapauksista.

Muut laboratorioarvojen poikkeamat

Gradus ≥ 3 anemian sekä lisääntyneen ASAT:n, ALAT:n ja bilirubiinin esiintyvyydet poikkeavien laboratorioarvojen perusteella olivat 10,6 %, 0,7 %, 0,9 % ja 0,6 %.

Ruoansulatuselimistö

Koliittia, enterokoliittia, gastriittia ja neutropeenista enterokoliittia on havaittu. Ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatiota, ileusta ja suolitukosta on myös ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalisia pneumonia-/pneumoniittitapauksia ja interstitiaalisia keuhkosairaustapauksia, joskus kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu. Tapausten yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) (ks. kohta 4.4).

Munuaiset ja virtsatie

Sädehoidon myöhäisreaktiona ilmenevää kystiittia, mukaan lukien hemorragista kystiittia, on ilmoitettu melko harvoin.

Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2)

Muut erityisryhmät

Ikääntyneet potilaat

J EVTANA-hoitoa saaneista 371 potilaasta eturauhassyöpätutkimuksessa 240 oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, joista 70 potilasta oli yli 75-vuotiaita.

Seuraavat haittavaikutukset, joita raportoitiin ≥ 5 % yleisemmin potilaille, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia verrattuna nuorempiin olivat väsymys (40,4 % vs. 29,8 %), kliininen neutropenia (24,2 % vs. 17,6 %), astenia (23,8 % vs. 14,5 %), kuume (14,6 % vs. 7,6 %), heitehuimaus (10,0 % vs. 4,6 %), virtsatieulehdus (9,6 % vs. 3,1 %) ja kuivuminen (6,7 % vs. 1,5 %).

Seuraavien gradus ≥ 3 haittavaikutusten määrä oli suurempi potilailla, jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita verrattuna nuorempiin potilaisiin; neutropenia perustuen poikkeaviin laboratorioarvoihin (86,3 % vs. 73,3 %), kliininen neutropenia (23,8 % vs. 16,8 %) ja kuumeinen neutropenia (8,3 % vs. 6,1 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Eturauhassyöpä EFC 11785 -tutkimuksessa 595 potilaasta, jotka saivat kabatsitakselihoitoa annoksella 25 mg/m², 420 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Haittavaikutuksia, joita raportoitiin ainakin 5 % enemmän 65-vuotiaille tai vanhemmille verrattuna nuorempiin potilaisiin, olivat ripuli (42,9 % vs. 32,6 %), väsymys (30,2 % vs. 19,4 %), astenia (22,4 % vs. 13,1 %), ummetus (20,2 % vs. 12,6 %), kliininen neutropenia (12,9 % vs. 6,3 %), kuumeinen neutropenia (11,2 % vs. 4,6 %) ja hengenhädistys (9,5 % vs. 3,4 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kabatsitakselille ei ole tunnettua vastalääkettä. Yliannostuksen odotettavissa olevat komplikaatiot ovat haittavaikutusten paheneminen kuten luuydinsuppressio ja ruuansulatuselimistön ongelmat.

Yliannostustapauksessa potilas pitäisi pitää erikoistuneessa yksikössä ja tarkan valvonnan alaisena. Potilaille pitäisi antaa terapeuttista G-CSF:ää mahdollisimman pian yliannostuksen huomaamisen jälkeen. Muuten on hoidettava oireiden mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD04

Vaikutusmekanismi

Kabatsitakseli on syöpälääke, jonka vaikutusmekanismi perustuu solujen mikrotubulusten toiminnan häirintään. Kabatsitakseli sitoutuu tubuliiniin ja edistää tubuliinin kerääntymistä mikrotubuluksiksi samalla, kun se estää niiden hajoamisen. Tämä johtaa mikrotubulusten stabilisoitumiseen johtaen solutoimintojen estoon mitoosissa ja interfaasissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabatsitakseli osoitti laaja-alaista kasvaimen kasvua ehkäisevää tehoa pitkälle edenneissä hiiriin istutetuissa ihmiskasvaimissa. Kabatsitakselilla on tehoa kasvaimissa, jotka ovat herkkiä dosetakselille. Lisäksi kabatsitakseli osoitti aktiivisuutta kasvainmalleissa, jotka eivät olleet herkkiä kemoterapialle, mukaan lukien dosetakselille.

Kliininen teho ja turvallisuus

JEVTANA-valmisteen teho ja turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, kansainvälisessä, monikeskus-, faasin III tutkimuksessa (EFC6193) potilaille, joilla oli levinnyt, kastraatioresistentti eturauhassyöpä, joita oli aikaisemmin hoidettu dosetakselilla.

Kokonaiselossaoloaika oli tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat tautivapaa elossaoloaika [PFS, progression free survival (aika tutkimukseen satunnaistamisesta taudin etenemiseen), prostataspesifisen antigeenin eli PSA-arvon nousu, kivun voimistuminen tai kuolema mistä syystä tahansa, huolimatta siitä mikä näistä tapahtui ensin], hoitovaste kasvaimen perustuen vastearvioon kiinteissä kasvaimissa (RECIST, Tumour Response Rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), PSA-arvon nousu (määriteltynä $\geq 25\%$ kasvu tai $> 50\%$ kasvu PSA-arvossa potilailla, joilla ei ollut vastetta hoitoon vs. oli vaste hoitoon), PSA-vaste (lasku seerumin PSA-tasoissa ainakin 50%), kivun voimistuminen [määriteltynä McGill -Melzack-kysymyslomakkeen Present Pain Intensity (PPI) – kaavakeella ja Analgesic Score (AS)-kipulääkityspisteetyksellä] sekä kipuvaste (määriteltynä kahta pistettä suurempana laskuna lähtötilanteen mediaanin PPI:stä ilman samanaikaista lisäystä kipulääkityspisteetyksessä (AS) tai $\geq 50\%$ laskuna kipulääkkeiden käytössä verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteetykseen (AS) ilman samanaikaista lisäystä kivussa).

Yhteensä 755 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m^2 JEVANA-valmistetta laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta ($n=378$) tai saamaan 12 mg/m^2 mitoksantronia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta ($n=377$).

Tähän tutkimukseen kuului yli 18-vuotiaita potilaita, joilla oli levinnyt, kastraatioresistentti eturauhassyöpä, joka oli joko RECIST-kriteereillä mitattavissa tai ei mitattavissa oleva sairaus, johon liittyi nousevat PSA-arvot tai uusien leesioiden ilmaantuminen ja suorituskkyky 0-2 Eastern Cooperative Oncology Groupin (ECOG) määritelmän mukaan. Potilaiden neutrofiilitason piti olla $> 1\ 500/\text{mm}^3$, verihiutaleiden $> 100\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobiinin $> 10\ \text{g/dl}$, kreatiniinin $< 1,5 \times \text{ULN}$, kokonaisbilirubiinin $< 1 \times \text{ULN}$, ASAT ja ALAT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai oli ollut sydäninfarkti viimeisten 6 kuukauden aikana tai joiden sydämen rytmihäiriöt, angina pectoris ja/tai verenpaine ei ollut hallinnassa.

Hoitoryhmät olivat samankaltaiset taustatekijöiden, kuten iän, rodun ja suorituskyyvyn (0-2 ECOG:n mukaan) kesken. JEV TANA-ryhmässä keski-ikä oli 68 vuotta, vaihteluväli (46-92) ja väestöryhmäjakauma oli 83,9 % kaukaasialaisia, 6,9 % aasialaisia/Kauko-Idästä, 5,3 % tummaihoisia ja 4 % muita.

Mediaani syklien määrä oli 6 JEV TANA-ryhmässä ja 4 mitoksantroniryhmässä. Tutkimuksen loppuun asti (10 sykliä) olleita potilaita oli 29,4 % JEV TANA-ryhmässä ja 13,5 % vertailuryhmässä.

Kokonaiselossaoloaika oli merkitsevästi pidempi JEV TANA-ryhmässä verrattuna mitoksantroniryhmään (15,1 kuukautta vs. 12,7 kuukautta vastaavasti) ja siihen liittyi 30 % kuoleman riskin alenema verrattuna mitoksantroniryhmään (ks. taulukko 3 ja kuva 1).

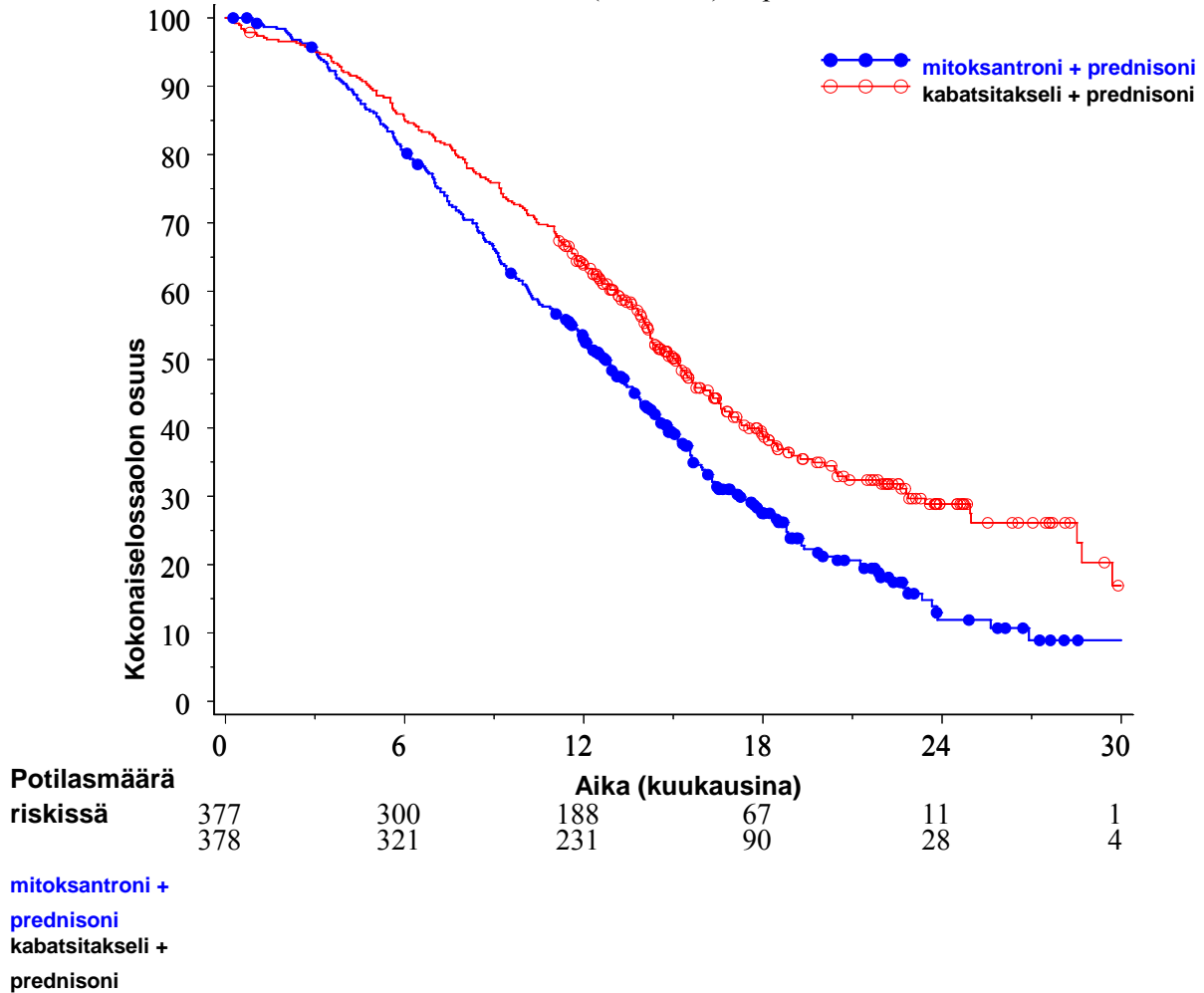
59 potilaan alaryhmä sai ennen hoitoa kumulatiivisen dosetakseliannoksen $< 225\ \text{mg/m}^2$ (29 potilasta kuului JEV TANA-ryhmään ja 30 potilasta mitoksantroniryhmään). Kokonaiselossaoloajassa ei ollut merkittävää eroa potilasryhmien välillä (HR (95 %CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Taulukko 3 – JEV TANA-valmisteen tehokkuus EFC6193-tutkimuksessa levinnyttä, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa

	JEV TANA + prednisoni n=378	mitoksantroni + prednisoni n=377
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolleiden potilaiden osuus (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Mediaani elossaoloaika (kuukausina) (95 % CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Riskisuhde (HR) ¹ (95 % CI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-arvo		<0,0001

¹HR (Hazard Ratio) arvioitu Coxin mallin mukaan; riskisuhde alle 1 suosii JEV TANA-valmistetta

Kuva 1: Kokonaiselossaoloaika (EFC6193) Kaplan Meierin mukaan



JEVTANA-ryhmässä tautivapaa elossaoloaika (PFS) piteni verrattuna mitoksantroniryhmään, 2,8 (2,4-3,0) kuukautta vs. 1,4 (1,4-1,7) vastaavasti, HR (95 % CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Myös hoitovaste kasvaimen 14,4 % (95 % CI: 9,6-19,3) oli merkitsevästi suurempi JEVTANA-ryhmän potilailla kuin mitoksantroniryhmän 4,4 % (95 % CI: 1,6-7,2), $p = 0,0005$.

PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat toteutuivat JEVTANA-ryhmässä. Aika PSA-arvon nousuun mediaani oli 6,4 kuukautta (95 % CI: 5,1-7,3) JEVTANA-ryhmän potilailla verrattuna mitoksantroniryhmän potilaisiin 3,1 kuukautta (95 % CI: 2,2-4,4), HR 0,75 kuukautta (95 % CI 0,63-0,90), $p=0,0010$. PSA-vaste sai 39,2 % JEVTANA-ryhmän potilaista (95 % CI: 33,9-44,5) vs. 17,8 % mitoksantroniryhmän potilaista (95 % CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa kivun etenemisessä ja kipuvasteessa.

Tehon kliinisesti hyväksyttävää vertailukelpoisuutta tavoittelevassa (non-inferiority), kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, monikeskus-, faasin III tutkimuksessa (EFC11785) 1200 potilasta, joilla oli levinnyt kastroaatioresistentti eturauhassyöpä, ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakseliä joko annoksella 25 mg/m² (n=602) tai 20 mg/m² (n=598). Kokonaiselossaoloaika (OS) oli ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma.

Tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa osoittaessaan kabatsitakseliannoksen 20 mg/m² olevan yhtä hyvä kuin vertailuannos 25 mg/m² (ks. taulukko 4). Tilastollisesti merkitsevä suurempi prosenttiosuus potilaista ($p < 0,001$) sai vasteen PSA-arvoon 25 mg/m²-ryhmässä (42,9 %) verrattuna 20 mg/m²-ryhmään (29,5 %). Tilastollisesti merkitsevä PSA-arvon huononemisen riski oli suurempi potilailla, jotka saivat 20 mg/m²-annoksen verrattuna 25 mg/m²-annoksen saaneisiin (HR 1,195; 95 % CI: 1,025–

1,393). Toissijaisissa päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (tautivapaa elossaoloaika (PFS), kasvaimen ja kivun hoitovaste, kasvaimen kasvun ja kivun eteneminen sekä neljä FACT-P-kyselylomakkeen kohtaa).

Taulukko 1 Kokonaiselossaoloaika EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakseli 25 mg/m² -ryhmässä verrattuna kabatsitakseli 20 mg/m² -ryhmään (Intent-to-treat -analyysi) – tehokkuuden ensisijainen päätepiste

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolemat, lkm (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Mediaani elossaoloaika (95 % CI) (kk)	13,4 (12,19–14,88)	14,5 (13,47–15,28)
Riskisuhde ^a		
vs. CBZ25+PRED	1,024	-
1-suuntainen 98,89 % UCI	1,184	-
1-suuntainen 95 % LCI	0,922	-

CBZ20=Kabatsitakseli 20 mg/m², CBZ25=Kabatsitakseli 25 mg/m², PRED=Prednisoni/Prednisoloni
CI=luottamusväli, LCI=luottamusvälin alaraja, UCI=luottamusvälin yläaraja

^a Riskisuhde arvioitiin käyttämällä Coxin suhteellista riskiregressioanalyysimallia. Riskisuhde < 1 osoittaa pienempää riskiä kabatsitakseliannokselle 20 mg/m² verrattuna annokseen 25 mg/m².

EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakseliannokselle 25 mg/m² havaittu turvallisuusprofiili oli laadullisesti ja määrällisesti samanlainen kuin EFC6193-tutkimuksessa. EFC11785-tutkimus osoitti, että kabatsitakseliannoksen 20 mg/m² turvallisuusprofiili oli parempi.

Taulukko 5 - Yhteenveto kabatsitakseli 25 mg/m² -ryhmän turvallisuustiedoista verrattuna kabatsitakseli 20 mg/m² -ryhmään EFC11785-tutkimuksessa.

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Sykliden lukumäärän mediaani/ hoidon keston mediaani	6/18 viikkoa	7/21 viikkoa
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden annosta laskettiin n (%)	20–15 mg/m ² : 58 (10,0 %) 15–12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	25–20 mg/m ² : 128 (21,5 %) 20–15 mg/m ² : 19 (3,2 %) 15–12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet^a (%)		
Ripuli	30,7	39,8
Pahoinvointi	24,5	32,1
Väsymys	24,7	27,1
Verivirtsaisuus	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Vähentynyt ruokahalu	13,1	18,5
Oksentelu	14,5	18,2
Ummetus	17,6	18,0
Selkäkipu	11,0	13,9

Kliininen neutropenia	3,1	10,9
Virtsatietulehdus	6,9	10,8
Perifeerinen sensorinen neuropatia	6,6	10,6
Makuhäiriö	7,1	10,6

Gradus \geq 3 hättavaikutukset^b (%)

Kliininen neutropenia	2,4	9,6
Kuumeinen neutropenia	2,1	9,2

Veriarvojen poikkeamat^c (%)

Gradus \geq 3 neutropenia	41,8	73,3
Gradus \geq 3 anemia	9,9	13,7
Gradus \geq 3 trombositopenia	2,6	4,2

CBZ20=Kabatsitakseli 20 mg/m², CBZ25=Kabatsitakseli 25 mg/m², PRED=Prednisoni/Prednisoloni

a Hättavaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joiden esiintyvyys on suurempi kuin 10 %

b Gradus \geq 3 hättavaikutukset, joiden esiintyvyys on suurempi kuin 5 %

c Perustuu laboratorioarvoihin

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset JEVTANA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa, käyttöaiheessa eturauhassyöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

JEVTANA-valmistetta arvioitiin avoimessa, monikeskus-, faasin 1/2 -tutkimuksessa, johon otettiin kaiken kaikkiaan 39 pediatrista potilasta (iältään 4–18 vuotta tutkimuksen osassa faasi 1 ja 3-16 vuotta osassa faasi 2). Faasin 2 tutkimus ei osoittanut kabatsitakselin tehoa ainoana lääkkeenä pediatrisessa väestössä uusiutuneen tai refraktäärin diffuusin aivosiltagliooman (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) eikä pahanlaatuisen gliooman (high grade glioma, HGG) hoidossa annoksella 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi suoritettiin 170 potilaalla mukaan lukien potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia (n = 69), levinnyt rintasyöpä (n = 34) ja levinnyt eturauhasen syöpä (n = 67). Nämä potilaat saivat kabatsitakselia 10-30 mg/m² viikoittain tai 3 viikon välein.

Imeytyminen

Levinnyttä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (n = 67) C_{max} oli 226 ng/ml (variaatiokerroin (Coefficient of Variation, CV): 107 %) ja se saavutettiin yhden tunnin laskimonsisäisen kabatsitakseli 25 mg/m² infuusion lopussa (T_{max}). AUC:n keskiarvo oli 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

Suurta hajontaa ei havaittu suhteessa annokseen annettaessa 10 – 30 mg/m² potilaille, joilla oli edennyt kiinteä kasvain (n = 126).

Jakautuminen

Jakautumistilavuus (V_{ss}) oli 4870 l vakaassa tilassa (2640 l/m² potilaille, joiden mediaani-BSA oli 1,84 m²).

Kabatsitakseli sitoutui ihmisen seerumin proteiineihin 89-92 % *in vitro* ja oli saturoitumaton 50 000 ng/ml asti, mikä vastaa maksimipitoisuutta kliinisissä tutkimuksissa. Kabatsitakseli sitoutuu

pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin (82,0 %) ja lipoproteiineihin (87,9 % HDL, 69,8 % LDL, ja 55,8 % VLDL). Veri-plasma-pitoisuuksien suhde ihmisveressä vaihteli 0,90-0,99 *in vitro* osoittaen, että kabatsitakseli jakautui tasaisesti vereen ja plasmiaan.

Biotransformaatio

Kabatsitakseli metaboloituu laajasti maksassa (> 95 %), lähinnä CYP3A-isoentsyymien kautta (80 - 90 %). Kabatsitakseli on pääasiallinen yhdiste plasmassa ihmisen verenkierrossa. Plasmasta todettiin seitsemän metaboliittia (mukaan lukien 3 aktiivista metaboliittia O-demetylaatioista), joista päämetaboliitille altistuminen vastasi 5 % vaikuttavalle aineelle altistumisesta. Ihmisvirtsaan ja ulosteisiin erittyi noin 20 kabatsitakselin metaboliittia.

In vitro – tutkimusten perusteella on olemassa riski, että kabatsitakselin kliiniset pitoisuudet voivat estää lääkkeitä, jotka ovat CYP3A:n pääasiallisia substraatteja.

Kliininen tutkimus on kuitenkin osoittanut, että kabatsitakseli (annosteltuna 25 mg/m² kerta-annoksena yhden tunnin infuusiona) ei muuttanut midatsolaamin, CYP3A-tutkimussubstraatin, pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A-substraattien terapeuttisten annosten antamisella samaan aikaan kabatsitakselin kanssa ei odoteta olevan mitään kliinistä merkitystä.

Riski lääkkeitä aiheuttavien vaikutusten estämisestä ei koske lääkkeitä, jotka ovat muiden CYP-entsyymien substraatteja (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6) eikä myöskään ole vaaraa, että kabatsitakseli indusoi lääkkeitä, jotka ovat CYP1A:n, CYP2C9:n ja CYP3A:n substraatteja. Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* varfariinin biotransformaatiota 7-hydroksivarfariiniksi CYP2C9:n kautta. Siten kabatsitakselilla ja varfariinilla ei odoteta olevan farmakokineettista yhteisvaikutusta *in vivo*.

Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* monilääkeresistenttejä proteiineja (Multidrug-Resistant Proteins (MRP)): MRP1 ja MRP2 tai orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja (Organic Cation Transporter (OCT1)). Kabatsitakseli esti P-glykoproteiinin (PgP) (digoksiini, vinblastiini), rintasyövälle resistenttien proteiinien (Breast-Cancer-Resistant-Proteins (BCRP)) (metotreksaatti) ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidien (Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3 (CCK8)) kuljetuksen konsentraatioissa, jotka olivat ainakin 15-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina, kun taas OATP1B1:n (estradioli-17β-glukuronidi) kuljetuksen se esti konsentraatioissa, jotka olivat vain 5-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina. Siksi yhteisvaikutuksen riski MRP:n, OCT1:n, PgP:n, BCRP:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa on epätodennäköinen *in vivo* annoksella 25 mg/m². Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n kuljettajaproteiinien kanssa on mahdollista, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Yhden tunnin aikana potilaille laskimoon annetun 25 mg/m² [¹⁴C]-kabatsitakseli-infuusion jälkeen noin 80 % annetusta annoksesta poistui 2 viikon kuluessa. Kabatsitakseli erittyy pääasiassa ulosteisiin useina metaboliitteina (76 % annoksesta) munuaisten kautta poistuvan kabatsitakselin ja sen metaboliittien vastatessa alle 4 % annoksesta (2,3 % muuttumattomana lääkkeitä virtsassa).

Kabatsitakselin plasmapuhdistuma oli suuri 48,5 l/h (26,4 l/h/m² potilaalle, jonka mediaani-BSA on 1,84 m²), ja sen terminaalivaiheen puoliintumisaika oli 95 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 70 potilaalle, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia (57 potilasta oli 65-75-vuotiaita ja 13 yli 75-vuotiaita) ei havaittu iän vaikuttavan kabatsitakselin farmakokineetiikkaan.

Pediatriiset potilaat

JEVTANA-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole osoitettu.

Maksan vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu pääasiassa maksan metabolian kautta.

Tutkimus, jossa oli 43 maksan vajaatoimintaa sairastavaa potilasta, ei osoittanut lievän (kokonaisbilirubiini $> 1, \leq 1,5$ x normaaliarvon yläraja (ULN) tai ASAT $> 1,5$ x ULN) tai kohtalaisen (kokonaisbilirubiini $> 1,5, \leq 3,0$ x ULN) maksan vajaatoiminnan vaikuttavan kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurin siedetty kabatsitakseliannos (MTD) oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 20 mg/m^2 ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 mg/m^2 .

Kolmella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN) sairastavalla potilaalla havaittiin 39 %:n alenema puhdistumassa verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin, mikä viittaa siihen, että vaikealla maksan vajaatoiminnalla on vaikutusta kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurinta siedettyä annosta (MTD) ei pystytty vahvistamaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Turvallisuus- ja siedettävyystietojen perusteella kabatsitakseliannosta on pienennettävä potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4). JEVTANA on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu vain vähän munuaisten kautta (2,3 % annoksesta).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi 170 potilaalle, joista 14 sairasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min), osoitti, että lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Tämä vahvistettiin erillisessä vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli kiinteä kasvain ja normaali munuaisten toiminta (8 potilasta), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (8 potilasta) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (9 potilasta), ja jotka saivat useita kabatsitakselisyklejä laskinmonsisäisinä kertainfuusioina, joissa annos oli enintään 25 mg/m^2 .

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koirista, joille on annosteltu kerta-annos, 5 päivän ajan tai viikottain kliinisiä pitoisuuksia pienempiä hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla, kuten maksan arteriolaarisella/periarteriolaarisella nekroosilla, sappitiehyiden hyperplasialla ja/tai maksasolujen nekroosilla, voi olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.2).

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu rotista toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa annosteltaessa kliinisiä pitoisuuksia suurempia hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi silmähaitoilla, joissa linssin subkapsulaariset syyt turposivat/rappeutuivat, voi olla kliinistä merkitystä. Nämä haitat korjaantuivat osittain 8 viikon kuluessa.

Kabatsitakselilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kabatsitakseli ei indusoinut mutaatioita bakteerien mutaatiokokeessa (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen *in vitro* – kokeessa ihmisen lymfosyyteissä (se ei indusoinut rakenteellisia kromosomipoikkeamia, mutta se lisäsi polyploidisten solujen määrää) ja se indusoi mikrotumien määrän kasvua rottien *in vivo* – testissä. Nämä genotoksisuuslöydökset ovat kuitenkin ominaisia yhdisteen farmakologiselle vaikutukselle (tubuliinin depolymerisaation estäminen) ja niitä on havaittu lääkeaineilla, joilla on samanlainen farmakologinen vaikutus.

Kabatsitakseli ei vaikuttanut urosrottien parittelukykyyn tai hedelmällisyyteen. Toistettujen annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin kuitenkin rakkularauhasen rappeutumista ja siemenjohtimen surkastumista rotilla ja kivesten rappeutumista (minimaalinen epiteelisolujen nekroosi lisäkiveksessä) koirilla. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisiä pitoisuuksia vastaaville tai sitä pienemmille annoksille kabatsitakselia.

Kabatsitakseli oli toksinen alkioille/sikiöille annosteltuna naarasrottien laskimoon kerran päivässä raskauspäivien 6-17 ajan. Tällä oli yhteys toksisuuteen emoille ja se johti sikiöiden kuolemiin ja sikiöiden keskimääräisen painon laskuun liittyneenä luurangon kehityksen viivästymiseen. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisiä pitoisuuksia pienemmille annoksille kabatsitakselia. Kabatsitakseli kulkeutui rottien istukan seinämän lävitse.

Kabatsitakseli ja sen metaboliitit erittyivät rottien rintamaitoon 1,5 % pitoisuudeksi asti annetusta annoksesta 24 tunnin aikana.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnin mukaan JEVTANA-valmisteen käyttö ei aiheuta merkittävää riskiä vesistöille (ks. kohta 6.6 käyttämättömän valmisteen hävittäminen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Konsentraatti

Polysorbaatti 80

Sitruunahappo

Liuotin

Etanoli 96 %

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Älä käytä PVC-infuusiopusseja tai polyuretaani-infuusiolaitteita infuusion valmistamisessa tai sen annostelussa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektio pullot

3 vuotta

Avaamisen jälkeen

Konsentraattia ja liuotinta sisältävät injektio pullot on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Liuotinnaimennuksen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä on osoitettu 1 tunnin ajan huoneenlämmössä (15 °C-30 °C). Mikrobiologiselta kannalta konsentraatti-liuotinnoseos pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2 °C-8 °C:een lämpötilassa ellei laimennusta ole tehty valvotuissa, validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

Lopullisen laimennuksen jälkeen infuusiopussissa tai -pullossa

Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 8 tunnin ajan huoneenlämmössä (sisältäen 1 tunnin infuusioajan) ja 48 tuntia jääkaapissa (sisältäen 1 tunnin infuusioajan). Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2 °C-8 °C:een lämpötilassa ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Älä säilytä kylmässä.

Lääkevalmisteen säilytys laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon konsentraattia ja yhden injektiopullon liuotinta

- Konsentraatti: 1,5 ml konsentraattia 15 ml:n kirkkaassa lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa, jonka harmaa klorobutylikumitulppa on suljettu vaaleanvihreällä muovisella sinetillä suojatulla alumiinikorkilla. Jokainen injektiopullo sisältää 60 mg kabatsitakselia 1,5 ml:aa nimellistilavuutta kohden (täyttötilavuus: 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml). JEVTANA-valmisteen kehittämisen aikana todettiin, että tämä täyttötilavuus kompensoi liuottamisessa syntyvää nestehävikkiä. Tällä ylitäytöllä varmistetaan, että liuotettua valmistetta saadaan vähintään 6 ml sisältäen 10 mg/ml JEVTANA-valmistetta, mikä vastaa etiketissä ilmoitettua määrää 60 mg/injektiopullo, kun liuottamiseen käytetään pakkauksen mukana tullut liuotin **kokonaan**.
- Liuotin: 4,5 ml liuotinta 15 ml:n kirkkaassa lasisessa injektiopullossa (tyyppi I), jonka harmaa klorobutylikumitulppa on suljettu värittömällä muovisella sinetillä suojatulla kullanvärisellä alumiinikorkilla. Jokaisen injektiopullon sisältämä nimellistilavuus on 4,5 ml (täyttötilavuus: 5,67 ml). Tähän täyttötilavuuteen on päädytty kehitystyön aikana ja ylitäytöllä varmistetaan, että saadaan 10 mg/ml pitoisuus liuotettua JEVTANA-valmistetta, kun **koko** liuotinmäärä lisätään JEVTANA 60 mg konsentraatti-injektiopullon sisältöön.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

JEVTANA-valmistetta saa käsitellä ja annostella vain syöpälääkkeiden antoon perehtynyt henkilökunta. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä valmistetta. Kuten kaikkia syöpälääkkeitä JEVTANA-liuosta on käsiteltävä ja se on valmistettava varoen ottaen huomioon käytettävät välineet, henkilökohtaiset suojavälineet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat. Jos JEVTANA-liuos joutuu ihon kanssa kosketuksiin minkä tahansa valmisteluvaiheen aikana, pese kohta välittömästi vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee limakalvoille, pese kohta välittömästi vedellä.

Laimenna infuusiokonsentraatti aina **koko** mukana toimitetulla liuotinmäärällä ennen sen lisäämistä infuusioliuokseen.

Lue **KOKO** tämä kohta huolellisesti ennen lääkevalmisteen sekoittamista ja laimentamista. JEVTANA-valmiste vaatii **KAKSI** laimennuskertaa ennen annostelua. Noudata seuraavia valmistusohjeita.

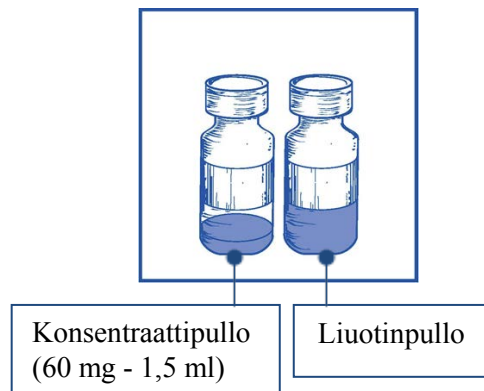
Huomaa: Sekä JEVTANA 60 mg/1,5 ml konsentraatti-injektiopullo (täyttötilavuus 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) että liuotininjektiopullo (täyttötilavuus 5,67 ml) sisältävät ylitäytön kompensoimaan valmistuksen aikana syntyvää nestehävikkiä. Tämä ylitäyttö varmistaa, että kun mukana toimitettu **KOKO** liuotinmäärä on käytetty laimennukseen, liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.

Seuraava kaksivaiheinen laimennus infuusioliuoksen valmistamista varten on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Vaihe 1: Ensimmäinen infuusiokonsentraattiliuoksen laimennus mukana toimitetulla liuottimella.

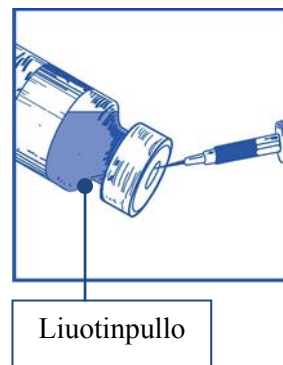
Vaihe 1.1

Tarkista sekä konsentraattipullo että mukana toimitettu liuotinpullo. Konsentraatti- ja liuotinpullossa olevien liuosten pitää olla kirkkaita.



Vaihe 1.2

Kallista pulloa ja vedä aseptisesti neulalla varustettuun ruiskuun injektiopullon **koko** liuotinmäärä.

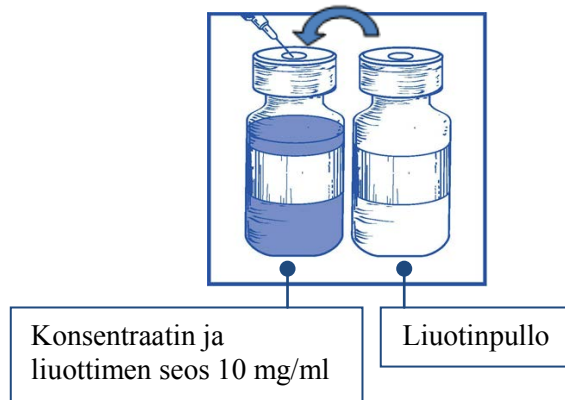


Vaihe 1.3

Injisoi ruiskun **koko** sisältö konsentraattipulloon.

Injisoi liuotin hitaasti konsentraattipullon sisäseinämää pitkin vähentääksesi mahdollisimman tehokkaasti vaahdon syntymistä.

Tämän laimennuksen jälkeen saatu liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.



Vaihe 1.4

Poista ruisku ja neula ja sekoita varovasti kääntelemällä injektiopulloa ylös alas, kunnes liuos on kirkas ja homogeeninen. Tämä kestää noin 45 sekuntia.



Vaihe 1.5

Anna liuoksen seistä noin 5 minuuttia ja tarkista sen jälkeen, että liuos on kirkas ja homogeeninen.

Vaahdon esiintyminen tässä vaiheessa on normaalia.



Konsentraatin ja
liuottimen seos 10 mg/ml

Tämä konsentraatin ja liuottimen seos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia (vähintään 6 ml käytettävää liuosta). Toinen laimennus on tehtävä välittömästi (1 tunnin sisällä) vaiheen 2 ohjeiden mukaisesti.

Määrätyn annoksen antamiseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullollinen konsentraatin ja liuottimen seosta.

Vaihe 2: Toinen (viimeinen) infuusioliuoksen laimennus

Vaihe 2.1

Vedä aseptisesti neulalla varustettuun mittaruiskuun tarvittava annos konsentraatin ja liuottimen seosta, joka sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia. Esimerkiksi 45 mg:n annos JEVTANA-valmistetta vastaa 4,5 ml:aa konsentraatin ja liuottimen seosta, joka on valmistettu vaiheen 1 mukaisesti.



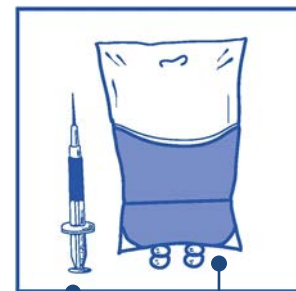
Konsentraatin ja liuottimen
seos 10 mg/ml

Valmistusvaiheen 1 jälkeen pullon reunoille mahdollisesti jääneen vaahdon takia on suositeltavaa, että liuosta otettaessa neulaa pidetään pullon keskellä.

Vaihe 2.2

Injisoi annos steriiliin 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuosta sisältävään pakkaukseen, joka ei sisällä PVC-muovia.

Infuusioliuoksen pitoisuuden on oltava välillä 0,10 mg/ml - 0,26 mg/ml.

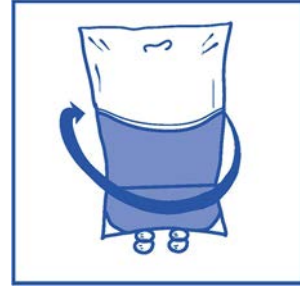


Tarvittava määrä
konsentraatin ja
liuottimen seosta

5-prosenttinen
glukoosiliuos tai 0,9-
prosenttinen (9 mg/ml)
natriumkloridi-
infuusioliuos

Vaihe 2.3

Poista ruisku ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö käsin heiluriliikkeellä.



Vaihe 2.4

Kuten kaikki parenteraaliset liuokset, käyttövalmis infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Koska infuusioliuos on ylikyllästetty, se voi kiteytyä ajan kuluessa. Tällöin liuosta ei saa käyttää vaan se on hävitettävä.



Infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Käytettäväksi aiotun tuotteen säilytysaika voi kuitenkin olla pidempi kohdassa 6.3 mainituissa erityistapauksissa.

Annosteluun suositellaan letkunsisäisen 0,22 mikrometrin huokoskoon suodatinta (0,2 mikrometrin huokoskoko on myös hyväksyttävä).

Älä käytä PVC:stä valmistettuja infuusionestepakkauksia tai polyuretaanista valmistettuja infuusiolaitteita JEVTANA-valmisteen valmistukseen tai annosteluun.

JEVTANA-valmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin tässä erikseen mainittujen lääkeaineiden kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/676/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. maaliskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JEVTANA 60 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten
kabatsitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml konsentraattia sisältää 40 mg kabatsitakselia.
Jokainen 1,5 ml:n injektioampulli sisältää 60 mg kabatsitakselia.
Konsentraattipullo (täyttö: 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) ja liuotinampullo (5,67 ml) sisältävät ylitäytön, joka korvaa liuottamisessa syntyvää nestehävikkiä. Ylitäytöllä varmistetaan, että kun **KOKO liuotinmäärä on käytetty ensimmäiseen laimennukseen**, kabatsitakseliannos on 10 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet
Konsentraatti injektioampullissa: polysorbaatti 80 ja sitruunahappo.
Liuotin injektioampullissa: 96-prosenttinen etanoli ja injektioesteisiin käytettävä vesi.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten
1 injektioampullo, jossa 1,5 ml konsentraattia ja 1 injektioampullo, jossa 4,5 ml liuotinta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöiset injektioampullit.

HUOM: Vaatii kaksivaiheisen laimennuksen. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon (infuusio) lopullisen laimentamisen JÄLKEEN.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Lue pakkausselosteesta laimennetun liuoksen kestoajasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Älä säilytä kylmässä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/676/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI KONSENTRAATIN INJEKTIOPULLOON**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOTAPA (-TAVAT)

JEVTANA 60 mg steriili konsentraatti
kabatsitakseli

2. ANTOTAPA

Laimenna mukana toimitetulla KOKO liuotinmäärällä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,5 ml
10 mg/ml ensimmäisen laimennuksen jälkeen.

6. MUUTA

Infuusioliuos (i.v.) viimeisen laimennuksen jälkeen (ks. pakkausseloste).
Sisältää ylitäytön.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLOON**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOTAPA (-TAVAT)

JEVTANA LIUOTIN

2. ANTOTAPA

Käytä **KOKO** liuotinpullon sisältö laimentamiseen (ks. pakkausseloste).

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKÖINÄ

4,5 ml (etanoli 96 % ja injektioneesteisiin käytettävä vesi).

6. MUUTA

Tämä injektiopullo sisältää ylitäytön.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

JEVTANA 60 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten kabatsitakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä JEVTANA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan JEVTANA-valmistetta
3. Miten JEVTANA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. JEVTANA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä JEVTANA on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeesi nimi on JEVTANA. Sen yleisnimi on kabatsitakseli. Se kuuluu syövän hoidossa käytettävien taksaanien lääkeryhmään.

JEVTANA-valmistetta käytetään aiemmasta kemoterapiasta huolimatta etenevän eturauhassyövän hoitoon. Se pysäyttää syöpäsolujen kasvun ja jakautumisen.

Hoitoosi kuuluu myös päivittäinen suun kautta otettava kortikosteroidilääke (prednisoni tai prednisoloni). Pyydä lääkäriltäsi tietoja tästä toisesta lääkkeestä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan JEVTANA-valmistetta

Älä käytä JEVTANA-valmistetta jos:

- olet allerginen (yliherkkä) kabatsitakselille, muille taksaaneille tai polysorbaatti 80:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- valkosolujesi määrä on liian alhainen (neutrofiilimäärä on $1500/\text{mm}^3$ tai vähemmän)
- sinulla on vaikea maksan toimintahäiriö
- olet äskettäin saanut tai olet kohta saamassa keltakuumerokotteen.

Sinulle ei pidä antaa JEVTANA-valmistetta, jos yksikin edellä mainituista seikoista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärisi kanssa ennen JEVTANA-valmisteen saamista.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista JEVTANA-hoitoa veriarvoistasi määritetään, ovatko verisolumääräsi riittävän korkeat ja maksa- ja munuaistoiminnot riittävät JEVTANA-hoidon saamiseksi.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos:

- sinulla on kuumetta. JEVTANA-hoidon aikana valkosolujesi määrä todennäköisesti laskee. Lääkärisi seuraa veriarvojasi ja yleiskuntoasi infektioiden varalta. Hän saattaa määrätä sinulle

veriarvoja ylläpitävän lääkityksen. Henkilöille, joiden verisolujen määrä on pieni, saattaa kehittyä hengenvaarallisia infektioita. Infektioiden varhaisimpiin oireisiin kuuluu kuume, joten jos sinulla on kuumetta, kerro lääkärillesi siitä välittömästi.

- sinulla on joskus ollut allergioita. JEVTANA-hoito saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.
- sinulla on vaikea ja pitkäaikainen ripuli, tunnet itsesi huonovointiseksi (pahoinvointi) tai oksentelet. Kaikista näistä oloiloista saattaa seurauksena olla vakava nestehukka. Saatat tällöin tarvita lääkärin hoitoa.
- kätesi tai jalkasi ovat tunnottomat, niitä pistelee, polttelee tai niiden tuntoaisti on heikentynyt.
- sinulla on verenvuotoa suolistossa, ulosteesi väri on muuttunut tai sinulla on mahakipua. Jos verenvuoto tai kipu on vaikeaa, lääkärisi lopettaa JEVTANA-hoidon, koska JEVTANA voi lisätä verenvuodon riskiä tai reikien muodostumista suolen seinämään.
- sinulla on munuaisongelmia.
- hoidon aikana syntyy maksaongelmia.
- huomaat, että päivittäisen virtsasi määrä on suurentunut tai pienentynyt merkittävästi.
- sinulla on verta virtsassa.

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua, keskustele niistä lääkärisi kanssa välittömästi. Lääkärisi saattaa pienentää JEVTANA-annosta tai lopettaa hoidon.

Muut lääkevalmisteet ja JEVTANA

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Syynä tähän pyyntöön on se, että tietyt lääkkeet voivat muuttaa JEVTANA-valmisteen vaikutusta tai JEVTANA voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Näihin lääkkeisiin kuuluvat:

- ketokonatsoli, rifampisiini (infektioihin)
- karbamatsipiini, fenobarbitaali tai fenytoiini (kouristuskohtauksiin)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennukseen ja muihin tiloihin)
- statiinit (esim. simvastatiini, lovastatiini, atorvastatiini, rosuvastatiini tai pravastatiini) (veren kolesterolin vähentämiseen)
- valsartaani (korkeaan verenpaineeseen)
- repaglinidi (diabetekseen).

Keskustele lääkärisi kanssa ennen rokotteiden ottamista JEVTANA-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

JEVTANA-valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille tai hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

JEVTANA-valmistetta ei saa käyttää imettämisen aikana.

Käytä kondomia yhdynnän aikana, jos puoliso on raskaana tai hänen on mahdollista tulla raskaaksi. JEVTANA-valmistetta saattaa olla siemennesteessäsi ja se voi vaikuttaa sikiöön. Sinua neuvotaan pidättäytymään saattamasta naista raskaaksi hoidon aikana ja kuusi kuukautta hoidon loppumisen jälkeen sekä hankkimaan neuvoja siemennesteen talteenottamisesta ennen hoidon aloittamista, sillä JEVTANA saattaa muuttaa miehen hedelmällisyyttä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat tuntea väsymystä ja huimausta saadessasi tätä lääkettä. Tässä tapauksessa älä aja äläkä käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi paremmaksi.

JEVTANA sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääke sisältää 15 % v/v etanolia (alkoholia), joka vastaa 14 ml olutta tai 6 ml viiniä. Tämä lääke saattaa olla haitallinen alkoholismiin sairastuneille potilaille.

Ota tämä huomioon, jos kuulut johonkin riskiryhmään, kuten maksasairautta tai epilepsiaa sairastaviin potilaisiin.

3. Miten JEVTANA-valmistetta käytetään

Käyttöohjeet

Sinulle annetaan allergialääkkeitä allergiareaktion riskin vähentämiseksi, ennen kuin saat JEVTANA-valmistetta.

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle JEVTANA-valmistetta.
- JEVTANA on valmistettava (laimennettava) ennen sen antoa. Tässä pakkausselosteessa on käytännön tietoa JEVTANA-valmisteen käsittelystä ja annostelusta lääkäreille, sairaanhoitajille ja farmaseuteille.
- JEVTANA annetaan tiputuksessa (infuusio) laskimoon (laskimonsisäinen anto) sairaalassa noin tunnin ajan.
- Hoitoosi kuuluu myös päivittäinen suun kautta otettava kortikosteroidilääke (prednisoni tai prednisoloni).

Kuinka paljon ja kuinka usein lääkettä annetaan

- Normaaliannos riippuu kehosi pinta-alasta. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m²) ja päättää tarvitsemasi annoksen.
- Saat normaalisti yhden infuusion joka kolmas viikko.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkärisi tulee keskustelemaan kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittämään hoitosi mahdolliset riskit ja hyödyt.

Ota yhteyttä lääkäriisi välittömästi, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- kuume (lämpöä). Tämä on hyvin yleistä (voi ilmetä yli 1 henkilöllä 10:stä).
- vaikea nestehukka (kuivuminen). Tämä on yleistä (voi ilmetä alle 1 henkilöllä 10:stä). Tämä saattaa tapahtua, jos sinulla on vaikea tai pitkittynyt ripuli, kuume tai voit pahoin (oksentelet).

- vaikea tai jatkuva mahakipu, joka voi ilmaantua, jos sinulla on reikä mahassa, ruokatorvessa tai suolistossa (ruoansulatuskanavan puhkeaminen). Tämä voi johtaa kuolemaan.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärillesi välittömästi.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (voi ilmetä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- vähentynyt punasolujen (anemia) tai valkosolujen määrä (joita tarvitaan infektioiden torjumisessa)
- vähentynyt verihiihtaleiden määrä (jonka seurauksena on kasvanut verenvuodon riski)
- ruokahalun väheneminen (anoreksia)
- makuaistin muutokset
- hengenahdistus
- yskä
- vatsavaivat, kuten huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ummetus
- vatsa-alueen kivut
- väliaikainen hiustenlähtö (useimmissa tapauksissa hiustenkasvu korjaantuu normaaliksi)
- selkäkipu
- nivelkipu
- verta virtsassa
- väsymys, heikkous ja energianpuute.

Yleiset (voi ilmetä alle 1 henkilöllä 10:stä):

- virtsatie tulehdus
- veren valkosolujen vähyys, johon liittyy kuume ja infektio
- tunnottomuus, pistely tai polttava tunne käsissä tai jaloissa tai tuntoaistin heikkeneminen
- heitehuimaus
- päänsärky
- verenpaineen nousu tai lasku
- epämukava tunne vatsassa, närästys tai röyhtäily
- vatsakipu
- peräpukamat
- lihaksien nykiminen
- kivulias virtsaaminen tai virtsaamispakko
- virtsan karkailu
- munuaissairaus tai -vaivat
- suun tai huulien haavaumat
- infektiot tai infektioriski
- korkea verensokeri
- matala veren kalium
- sekavuus
- levottomuus
- epänormaalit tuntemukset, tunnottomuus tai kipu käsissä ja jaloissa
- korvien soiminen
- tasapaino-ongelmat
- nopea tai epätasainen sydämen rytmi
- jalan veritulppa
- ihon tuntuminen kuumalta tai punakalta
- suun tai nielun kipu
- peräsuolen verenvuoto
- ihon punaisuus
- lihasvaivat, särky tai kipu

- jalkojen tai säärien turvotus
- kylmänväreet.

Melko harvinaiset (voi ilmetä alle 1 henkilöllä 100:sta):

- virtsarakkotulehdus, joka voi ilmaantua, kun virtsarakko on aiemmin altistunut sädehoidolle (sädehoidon myöhäisreaktiona ilmenevä kystiitti).

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- interstitiaalinen keuhkosairaus (keuhkotulehdus, joka aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. JEVANA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Älä säilytä kylmässä.

Tietoa laimennetun ja käyttövalmiin JEVANA-valmisteen säilytyksestä ja kestoajasta löytyy kohdasta "KÄYTÄNNÖN TIETOA LÄÄKÄREILLE JA TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE JEVANA-valmisteen VALMISTAMISESTA, ANTAMISESTA JA KÄSITTELYSTÄ".

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä JEVANA sisältää

Vaikuttava aine on kabatsitakseli. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 40 mg kabatsitakselia. Yksi injektiopullo konsentraattia sisältää 60 mg kabatsitakselia.

Konsentraatin apuaineet ovat polysorbaatti 80 ja sitruunahappo, ja liuottimen apuaineet ovat 96-prosenttinen etanoli ja injektioneesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”JEVANA sisältää alkoholia”).

Huomaa: Sekä JEVANA 60 mg/1,5 ml konsentraatti-injektiopullo (täyttötilavuus: 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) että liuotininjektiopullo (täyttötilavuus: 5,67 ml) sisältävät ylitäytön korvaamaan liuottamisessa syntyvää nestehävikkiä. Tällä ylitäytöllä varmistetaan, että kun mukana toimitettu **KOKO** liuotinmäärä on käytetty laimennukseen, liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkausko

JEVANA on infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, keltainen tai ruskeankeltainen öljymäinen liuos.

Liuotin on kirkas ja väritön liuos.

Yksi pakkaus JEVANA-valmistetta sisältää:

- yhden kertakäyttöisen kirkkaan lasisen injektiopullon, jonka harmaa klorobutyylidikumitulppa on suljettu vaaleanvihreällä muovisella sinetillä suojatulla alumiinikorkilla sisältäen 1,5 ml (nimellistilavuus) konsentraattia.
- yhden kertakäyttöisen kirkkaan lasisen injektiopullon, jonka harmaa klorobutyylidikumitulppa on suljettu värittömällä muovisella sinetillä suojatulla kullanvärisellä alumiinikorkilla sisältäen 4,5 ml (nimellistilavuus) liuotinta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.,
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

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

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

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

Ελλάδα

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille.

KÄYTÄNNÖN TIETOA LÄÄKÄREILLE JA TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE JEVTANA 60 mg INFUUSIOKONSENTRAATIN JA LIUOTTIMEN LIUOSTA VARTEN VALMISTAMISESTA, ANTAMISESTA JA KÄSITTELYSTÄ

Tämä tieto täydentää käyttäjille tarkoitettuja kohtia 3 ja 5.

On tärkeää, että luet tämän kohdan kokonaan, ennen kuin aloitat infuusioliuoksen valmistamisen.

Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkettä ei saa sekoittaa muiden kuin laimentamista varten tarkoitettujen lääkkeiden kanssa.

Kesto aika sekä säilytykseen liittyvät varotoimet

JEVTANA 60 mg konsentraatin ja liuottimen pakkaus

Säilytä alle 30 °C.

Älä säilytä kylmässä.

Aukaisemisen jälkeen

Konsentraatti ja liuos on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Mikrobiologisista syistä kaksiosainen laimennus on tehtävä valvotuissa ja aseptisissä olosuhteissa (ks. Valmistukseen ja annosteluun liittyvät varotoimet).

JEVTANA 60 mg -infuusiokonsentraatin **ensimmäisen**, liuotinpullon **koko** liuotinmäärällä tehdyn **laimennuksen** jälkeen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu yhden tunnin ajan huoneenlämmössä.

Lopullisen laimennuksen jälkeen infuusiopussissa tai -pulloissa:

Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 8 tunnin ajan huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) (tähän sisältyy yhden tunnin tiputusaika) ja 48 tunnin ajan jääkaapissa (tähän sisältyy yhden tunnin tiputusaika).

Infuusioliuos on käytettävä välittömästi mikrobiologisista syistä. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2 °C – 8 °C:een lämpötilassa ellei laimennusta ole tehty valvotuissa, validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

Valmistukseen ja annosteluun liittyvät varotoimet

Kuten kaikkia syöpälääkkeitä, JEVTANA-liuosta on käsiteltävä ja se on valmistettava varoen ottaen huomioon käytettävät välineet, henkilökohtaiset suojavälineet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat.

Jos JEVTANA-liuos joutuu ihon kanssa kosketuksiin minkä tahansa valmisteluvaiheen aikana, pese kohta välittömästi vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee limakalvoille, pese kohta välittömästi vedellä.

JEVTANA-valmistetta saa käsitellä ja annostella vain syöpälääkkeiden antoon perehtynyt henkilökunta. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä valmistetta.

Laimenna infuusiokonsentraatti aina mukana toimitetulla **koko** liuotinmäärällä ennen sen lisäämistä infuusionesteeseen.

Valmistus

Lue **KOKO** tämä kohta huolellisesti ennen kuin sekoitat ja laimennat lääkevalmisteen. JEVTANA-valmiste vaatii **KAKSI** laimennuskertaa ennen annostelua. Noudata seuraavia valmistusohjeita.

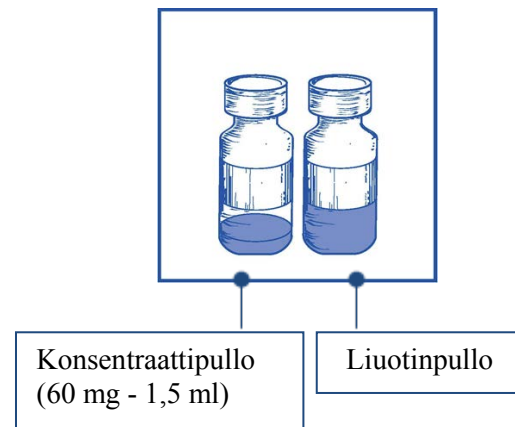
Huomaa: Sekä JEV TANA 60 mg/1,5 ml -valmisteen konsentraattipullo (täyttötilavuus 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) että liuotinpullo (täyttötilavuus 5,67 ml) sisältävät ylitäytön, joka korvaa valmistuksen aikana syntyvää nestehävikkiä. Tämä ylitäyttö varmistaa, että kun mukana toimitettu **KOKO** liuotinmäärä on käytetty laimennukseen, liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.

Seuraava infuusioliuoksen kaksivaiheinen laimennus on tehtävä aseptisissa olosuhteissa.

Vaihe 1: Ensimmäinen infuusiokonsentraattiliuoksen laimennus mukana toimitetulla liuottimella

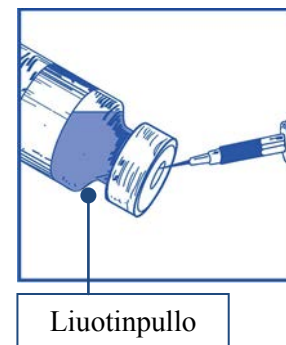
Vaihe 1.1

Tarkista sekä konsentraattipullo että mukana toimitettu liuotinpullo. Konsentraatti- ja liuotinpullossa olevien liuosten pitää olla kirkkaita.



Vaihe 1.2

Kallista pulloa ja vedä aseptisesti neulalla varustettuun ruiskuun injektiopullon **koko** liuotinmäärä.

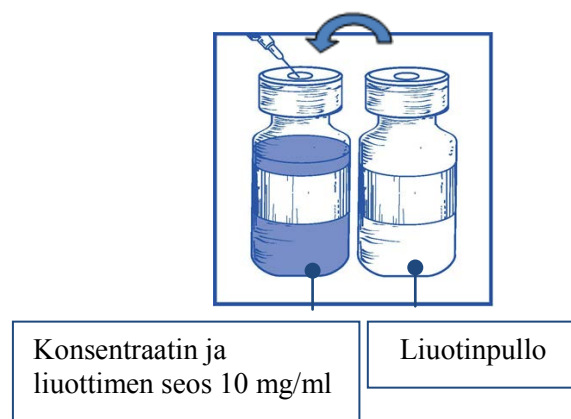


Vaihe 1.3

Injisoi ruiskun **koko** sisältö konsentraattipulloon.

Injisoi liuotin hitaasti konsentraattipullon sisäseinämää pitkin vähentääksesi mahdollisimman tehokkaasti vaahdon syntymistä.

Tämän laimennuksen jälkeen saatu liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.



Vaihe 1.4

Poista ruisku ja neula ja sekoita varovasti kääntelemällä injektiopulloa ylös alas, kunnes liuos on kirkas ja tasainen. Tämä kestää noin 45 sekuntia.



Konsentraatin ja liuottimen seos 10 mg/ml

Vaihe 1.5

Anna liuoksen seistä noin viisi minuuttia ja tarkista sen jälkeen, että liuos on kirkas ja homogeeninen.

Vaahdon esiintyminen tässä vaiheessa on normaalia.



Konsentraatin ja liuottimen seos 10 mg/ml

Tämä konsentraatin ja liuottimen seos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia (vähintään 6 ml käytettävää liuosta). Toinen laimennus on tehtävä välittömästi (1 tunnin sisällä) vaiheen 2 ohjeiden mukaisesti.

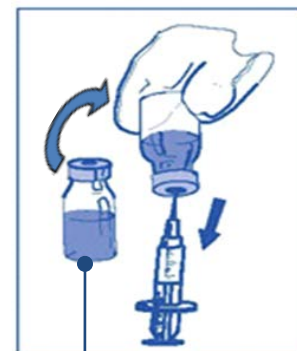
Määrätyn annoksen antamiseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullollinen konsentraatin ja liuottimen seosta.

Vaihe 2: Toinen (viimeinen) infuusioliuoksen laimennus

Vaihe 2.1

Vedä aseptisesti neulalla varustettuun mittaruiskuun tarvittava annos konsentraatin ja liuottimen seosta, joka sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia. Esimerkiksi 45 mg:n annos JEVTANA-valmistetta vastaa 4,5 ml:aa konsentraatin ja liuottimen seosta, joka on valmistettu vaiheen 1 mukaisesti.

Valmistusvaiheen 1 jälkeen pullon reunoille mahdollisesti jääneen vaahdon takia on suositeltavaa, että liuosta otettaessa neulaa pidetään pullon keskellä.

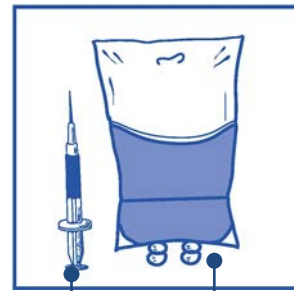


Konsentraatin ja liuottimen seos 10 mg/ml

Vaihe 2.2

Injisoi annos steriiliin 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuosta sisältävään pakkaukseen, joka ei sisällä PVC-muovia.

Infuusioliuoksen pitoisuuden on oltava välillä 0,10 mg/ml - 0,26 mg/ml.

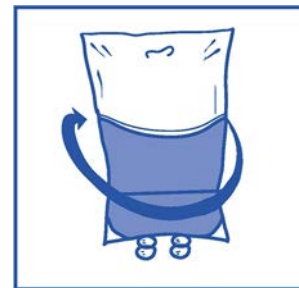


Tarvittava määrä
konsentraatin ja
liuottimen seosta

5-prosenttinen
glukoosiliuos tai 0,9-
prosenttinen
(9 mg/ml)
natriumkloridi-
infuusioliuos

Vaihe 2.3

Poista ruisku ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö käsin heiluriliikkeellä.



Vaihe 2.4

Kuten kaikki parenteraaliset liuokset, käyttövalmis infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Koska infuusioliuos on ylikyllästetty, se voi kiteytyä ajan kuluessa. Tällöin liuosta ei saa käyttää vaan se on hävitettävä.



Infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Käytönaikainen säilytysaika voi kuitenkin olla pidempi kohdassa **Kesto aika sekä säilytykseen liittyvät varotoimet** mainituissa olosuhteissa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Antotapa

JEVTANA annetaan yhden tunnin kestoisena infuusiona.

Annosteluun suositellaan letkunsisäistä 0,22 mikrometrin huokoskoon suodatinta (0,2 mikrometrin huokoskoko on myös hyväksyttävä).

Älä käytä PVC:stä valmistettuja infuusionestepakkauksia tai polyuretaanista valmistettuja infuusiolaitteita J EVTANA-valmisteen valmistukseen tai annosteluun.