

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JEVTANA 60 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 40 mg kabisitakseeli (*cabazitaxelum*).

Üks viaal 1,5 ml (nominaalmaht) kontsentraadiga sisaldab 60 mg kabisitakseeli (*cabazitaxelum*).

Pärast esmast lahustamist kogu lahustiga sisaldab lahuse iga ml 10 mg kabisitakseeli.

Märkus: JEVTANA 60 mg/1,5 ml kontsentraadi viaal (täitemaht: 73,2 mg kabisitakseeli/1,83 ml) ja lahusti viaal (täitemaht: 5,67 ml) sisaldavad ületäidet, et kompenseerida vedelikukadu valmistamisel. See ületäide tagab, et pärast lahjendamist kaasasoleva lahusti viaali **KOGU** sisuga sisaldab lahus kabisitakseeli 10 mg/ml.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks viaal lahustiga sisaldab 573,3 mg 96% etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge kollane kuni pruunikaskollane õlijas lahus.

Lahusti on selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

JEVTANA on näidustatud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga eelnevalt ravitud metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsientide raviks kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

JEVTANA kasutamine peab olema piiratud tsütotoksilistele ravimitele spetsialiseerunud osakondadega ning seda tohib manustada ainult kasvajakasvatasele keemiaravile spetsialiseerunud arsti järelevalve all. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide nagu hüpotensiooni ja bronhospasmi ravivahendid ja varustus peavad olema käepärast (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon

Soovitav premedikatsioon tuleb teha vähemalt 30 minutit enne igat JEVTANA manustamist järgnevate intravenoosselt manustatavate ravimitega, et vähendada ülitundlikkuse ohtu ja raskusastet:

- antihistamiinikum (dekskloorfeniramiin 5 mg või difenhüdramiin 25 mg või samaväärne),
- kortikosteroid (deksametasoon 8 mg või samaväärne) ja
- H₂-antagonist (ranitidiin või samaväärne, vt lõik 4.4).

Soovitav on antiemeetiline profülaktika suu kaudu või intravenoosselt, vastavalt vajadusele.

Kogu ravi vältel peab tagama patsiendi piisava hüdratsiooni, et vältida tüsistusi, nt neerupuudulikkust.

Annustamine

JEVTANA soovituslik annus on 25 mg/m², manustatuna 1-tunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel kombinatsioonis 10 mg prednisooni või prednisolooniga, manustatuna suu kaudu iga päev kogu ravi vältel.

Annuse kohandamine

Annust peab kohandama, kui patsiendil tekivad järgnevad kõrvaltoimed (raskusastmed vastavad kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumitele, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 4.0)):

Tabel 1: soovitud annuse kohandamiseks kõrvaltoimete tõttu kabisitakseeliga ravitud patsientidel

Kõrvaltoime	Annuse kohandamine
Prolongeeritud (üle 1 nädala) ≥ 3 raskusastme neutropeenia, vaatamata asjakohasele ravile, k.a G-CSF.	Ravi edasilükkamine kuni neutrofiilide üldarv on >1500 rakku/mm ³ ; seejärel vähendada kabisitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
Febriilne neutropeenia või neutropeeniline infektsioon.	Ravi edasilükkamine kuni paranemise või taandumiseni ja kuni neutrofiilide üldarv on >1500 rakku/mm ³ ; seejärel vähendada kabisitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
≥ 3 raskusastme või persisteriv diarröa, vaatamata asjakohasele ravile, k.a vedeliku ja elektrolüütide asendamine.	Ravi edasilükkamine kuni paranemise või taandumiseni; seejärel vähendada kabisitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
≥ 2 raskusastme perifeerne neuropaatia.	Ravi edasilükkamine kuni paranemiseni; seejärel vähendada kabisitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .

Kui patsiendil püsib mistahes nimetatud kõrvaltoime annusega 20 mg/m², võib kaaluda edasist annuse langetamist tasemele 15 mg/m² või ravi katkestamist JEVTANA'ga. Andmed patsientide ravi kohta annustega, mis on väiksemad kui 20 mg/m², on piiratud.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustusega patsiendid

Kabisitakseel metaboliseerub suurel määral maksas. Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $>1...<1,5$ x normväärtuse ülapiir või aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $>1,5$ x normväärtuse ülapiir) tuleb kabisitakseeli annust vähendada tasemele 20 mg/m². Kerge maksakahjustusega patsientidele tuleb kabisitakseeli manustada ettevaatlikult ja hoolikalt ohutust jälgides.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $>1,5... \leq 3,0$ x normväärtuse ülapiir) oli maksimaalne talutav annus 15 mg/m². Mõõduka maksakahjustusega patsientidele ravi plaanisel ei tohi kabisitakseeli annus ületada 15 mg/m². Praegu on siiski vähe andmeid selle annuse efektiivsuse kohta.

Kabisitakseeli ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele (üldbilirubiin seerumis ≥ 3 x normväärtuse ülapiir (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)).

Neerukahjustusega patsiendid

Kabisitakseel eritub neerude kaudu minimaalselt. Neerukahjustusega patsientidel, kes ei vaja dialüüsravi, ei ole annuse kohandamine vajalik. Terminaalses staadiumis neeruhaigusega (kreatiniin kliirens (CL_{CR}) <15 ml/min/1,73 m²) patsientide kohta on andmeid piiratud, mistõttu peab nende ravimisel olema ettevaatlik ja neid ravi ajal hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

Spetsiifilisi soovitusi kabisitakseeli annuse kohandamiseks eakatel patsientidel ei ole (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kaasuvad ravimid

Peab vältima kaasuvat ravi CYP3A tugevatoimeliste indutseerijate või tugevatoimeliste inhibiitoritega. Kui CYP3A tugevatoimeliste inhibiitoritega koosmanustamine on siiski vajalik, tuleb kaaluda kabasitakseeli annuse vähendamist 25% võrra (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Puudub JEVTANA asjakohane kasutus lastel.

JEVTANA ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

JEVTANA't manustatakse intravenoosselt.

Juhiseid ettevalmistamise ja manustamise kohta vt lõik 6.6.

Ei tohi kasutada polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonimahuteid ja polüüretaanist infusioonikomplekte. JEVTANA't ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus kabasitakseeli, teiste taksaanide, polüsorbaat 80 või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Neutrofiilide üldarv väiksem kui 1500/mm³.
- Raske maksakahjustus (üldbilirubiin ≥ 3 x normväärtuse ülapiir).
- Samaaegne vaksineerimine kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kõik patsiendid peavad saama premedikatsiooni enne kabasitakseeli infusiooni alustamist (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkusreaktsioonide suhtes, eriti esimese ja teise infusiooni ajal. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast kabasitakseeli infusiooni alustamist, mistõttu peavad hüpotensiooni ja bronhospasmi ravivõimalused ja vahendid olema saadaval. Võivad tekkida tõsised reaktsioonid, sealhulgas lööve/erüteem, hüpotensioon ja bronhospasm. Tõsised ülitundlikkusreaktsioonid võivad tingida vajaduse kabasitakseeli manustamise koheseks katkestamiseks ja asjakohase ravi alustamiseks. Ülitundlikkusreaktsiooniga patsiendid peavad lõpetama ravi JEVTANA'ga (vt lõik 4.3).

Luuüdi supressioon

Võib tekkida luuüdi supressioon, mis avaldub neutropeeniana, aneemia, trombotsütopeeniana või pantsütopeeniana (vt lõik 4.4, „Neutropeeniaoht“ ja „Aneemia“, allpool).

Neutropeeniaoht

Kabasitakseeliga ravitavatele patsientidele võidakse profülaktikaks manustada G-CSF'i vastavuses Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (ASCO) ravijuhistega ja/või kehtivate raviasutuse juhistega, et vähendada neutropeeniaohtu või selle tüsistusi (febriilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon). Esmast profülaktikat G-CSF'iga peab kaaluma kõrget riski sisaldavate kliiniliste tunnusjoontega patsientidel (vanus >65 aastat, halb sooritusvõime, eelnevad febriilse neutropeeniana episoodid, ulatuslik eelnev kiiritusravi, halb toitumuslik seisund või muud tõsised kaasuvad haigused), mis loovad eelsoodumuse prolongeeritud neutropeeniana tüsistuste tõusuks. On tõestatud, et G-CSF'i kasutamine vähendab neutropeeniana teket ja raskusastet. Neutropeenia on kabasitakseeli kõige tavalisem kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Vererakkude diferentsiaalloodendus on hädavajalik iga nädal 1. ravitsükli jooksul ning seejärel enne iga uut ravitsükli, et vajadusel kohandada annust.

Febriilse või prolongeeritud neutropeeniana korral peab annust vähendama, vaatamata asjakohasele ravile (vt lõik 4.2).

Patsientide ravi tohib taaslustada ainult pärast neutrofiilide üldarvu taastumist tasemele $\geq 1500/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.3).

Seedetrakti häired

Tõsise gastrointestinaalse toksilisuse varajasteks sümptomiteks võivad olla kõhuvalu ja hellus, palavik, püsiv kõhukinnisus, kõhulahtisus koos neutropeeniaga või ilma ning neid tuleb hinnata ja koheselt ravida. Vajalik võib olla kabisitakseeliga ravi edasi lükkamine või katkestamine.

Iivelduse, oksendamise, diarröa ja dehüdratsiooni oht

Kui pärast kabisitakseeli manustamist tekib patsiendil diarröa, võib selle raviks kasutada tavapäraseid kõhulahtisuseravimeid. Peab rakendama asjakohaseid meetmeid patsientide rehüdratsiooni tagamiseks. Diarröa võib tekkida sagedamini patsientidel, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi kõhu-vaagnapiirkonda. Veetustumine on tavapärasem 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Patsientide rehüdratsiooniks peab rakendama asjakohaseid meetmeid ning kontrollima ja korrigeerima seerumi elektrolüütide, eriti kaaliumi taset. ≥ 3 raskusastmega diarröa korral võib osutuda vajalikuks ravi edasilükkamine või annuse kohandamine (vt lõik 4.2). Iiveldust ja oksendamist võib ravida tavapäraste antiemeetikumidega.

Tõsiste seedetrakti kõrvaltoimete riskid

Kabisitakseeliga ravitud patsientidel on teatatud seedetrakti verejooksust ja perforatsioonist, iileusest, koliidist, k.a surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.8). Ettevaatus on vajalik järgnevate patsientide ravimisel, kellel on suurim risk seedetrakti tüsistuste tekkeks: neutropeeniaga patsiendid, eakad, samaaegne ravi MSPVA, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitori või antikoagulandiga, eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi või seedetrakti haigus nagu haavand ja seedetrakti veritsus.

Perifeerne neuropaatia

Kabisitakseeliga ravitaval patsientidel on täheldatud perifeerse neuropaatia, perifeerse sensoorse neuropaatia (nt paresteesia, düsesteesia) ja perifeerse motoorse neuropaatia juhte. Kabisitakseeliga ravitavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid oma arsti enne ravi jätkamist neuropaatia sümptomite, nt valu, põletustunde, torkimistunde, tuimuse või nõrkuse tekkest. Arstid peavad hindama neuropaatia olemasolu või halvenemist enne igat ravitsükli. Ravi tuleb edasi lükata kuni sümptomite paranemiseni. Püsiva ≥ 2 raskusastmega perifeerse neuropaatia korral peab kabisitakseeli annust vähendama tasemelt 25 mg/m² tasemele 20 mg/m² (vt lõik 4.2).

Aneemia

Kabisitakseeliga ravitaval patsientidel on täheldatud aneemiat (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist kabisitakseeliga ning kui patsiendil on aneemia või verekaotuse nähud või sümptomid, peab kontrollima hemoglobiini ja hematokriti. Patsientidega, kelle hemoglobiin on $< 10 \text{ g/dl}$, peab olema ettevaatlik ning rakendama asjakohaseid meetmeid vastavalt kliinilisele näidustusele.

Neerupuudulikkuse oht

Teatatud on neerukahjustusest seoses sepsise, diarröast ja oksendamisest tingitud tõsise dehüdratsiooni ning obstruktiivse uropaatiaga. Täheldatud on neerupuudulikkust, k.a fataalseid juhte.

Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb kindlaks teha selle põhjus ja patsienti intensiivselt ravida.

Kogu ravi vältel kabisitakseeliga tuleb tagada adekvaatne hüdratsioon. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid koheselt ööpäevase uriinikoguse olulisest muutumisest. Seerumi kreatiniinisaldust tuleb kontrollida enne ravi algust, koos iga vererakkude diferentsiaalloendusega ja alati, kui patsient teatab uriinihulga muutumisest. Ravi kabisitakseeliga tuleb katkestada neerutalitluse mistahes languse korral kuni neerupuudulikkuse CTCAE 4.0 ≥ 3 raskusastmeni.

Respiratoorsed häired

Teatatud on interstitsiaalsest pneumooniast, pneumoniidist ja interstitsiaalsest kopsuhaigusest, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel tekivad pulmonaalsed sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad, peab hoolikalt jälgima, viivitamatult uurima ja asjakohaselt ravima. Soovitav on katkestada ravi kabisitakseeliga kuni diagnoos on selgunud. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib seisundit parandada. Kabisitakseeliga ravi taaslustamise kasu peab hoolikalt hindama.

Südame rütmihäirete oht

Teatatud on südame rütmihäiretest, kõige sagedamini tahhükardiast ja kodade virvendusest (vt lõik 4.8).

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastased) võib olla suurem tõenäosus teatud kõrvaltoimete, k.a neutropeenias ja febrilise neutropeenias tekkeks (vt lõik 4.8).

Maksakahjustusega patsiendid

Ravi JEVTANA'ga on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis >3 x normväärtuse üläpiir; vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $>1 \dots \leq 1,5$ x normväärtuse üläpiir või ASAT $>1,5$ x normväärtuse üläpiir) tuleb vähendada annust (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed

Peab vältima koosmanustamist tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega, sest need võivad suurendada kabasitakseeli kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Kui koosmanustamist CYP3A tugevatoimeliste inhibiitoritega ei saa vältida, tuleb kaaluda toksilisuse hoolikat jälgimist ja kabasitakseeli annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Peab vältima koosmanustamist tugevatoimeliste CYP3A indutseerijatega, sest need võivad vähendada kabasitakseeli kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab 573,3 mg alkoholi (etanooli) ühes lahustiviaalis. Kogus ravimi annuse kohta vastab vähem kui 11 ml õllele või 5 ml veinile. Vähesel alkoholikogusel selles ravimis ei ole märkimisväärset toimet. Riskigruppi kuuluvate patsientide puhul, nt maksahaigusega ja epilepsiaga patsiendid ning alkoholismi anamneesiga patsiendid, peab siiski olema ettevaatlik.

Kontratseptsioonimeetmed

Mehed peavad kasutama rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 4 kuud pärast kabasitakseeliga ravi lõpetamist (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et kabasitakseel metaboliseerub peamiselt (80%...90%) CYP3A vahendusel (vt lõik 5.2).

CYP3A inhibiitorid

CYP3A tugevatoimelise inhibiitori, ketokonasooli korduv manustamine (400 mg üks kord ööpäevas) põhjustas kabasitakseelist puhastumise langust 20% võrra, mis vastab AUC tõusule 25% võrra.

Seetõttu tuleb CYP3A tugevatoimeliste inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, atasanaviir, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin, vorikonasool) samaaegset manustamist vältida, sest kabasitakseeli kontsentratsioon vereplasmas võib tõusta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Koosmanustamine CYP3A mõõduka inhibiitori, aprepitandiga ei mõjutanud kabasitakseelist puhastumist.

CYP3A indutseerijad

CYP3A tugevatoimelise inhibiitori, rifampiini korduv manustamine (600 mg üks kord päevas) põhjustas kabasitakseelist puhastumise langust 21% võrra, mis vastab AUC tõusule 17% võrra.

Seetõttu tuleb CYP3A tugevatoimeliste indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal) samaaegset manustamist vältida, sest kabasitakseeli kontsentratsioon vereplasmas võib langeda (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Lisaks peavad patsiendid hoiduma naistepuna ürdi kasutamisest.

OATP1B1

On tõendatud, et kabasitakseel päsib *in vitro* orgaaniliste anioonide transportpolüpeptiidide OATP1B1 transportvalke. Koostoime risk OATP1B1 substraatidega (nt statiinid, valsartaan, repagliniid) on võimalik, eriti infusiooni ajal (1 tund) ja kuni 20 minutit pärast infusiooni lõppu. Enne infusiooni ja vähemalt 3 tundi pärast infusiooni lõppu on soovitatav jätta 12-tunnine vahemik enne OATP1B1 substraatide manustamist.

Vaktsineerimised

Elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine tsütotoksilisest keemiaravist tingitud puuduliku immuunsusega patsientidele võib põhjustada tõsiseid või fataalseid infektsioone. Kabasitakseeliga ravitavate patsientide vaktsineerimist nõrgestatud elusvaktsiinidega peab vältima. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid ravivastus neile vaktsiinidele võib olla nõrgem.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioonimeetmed

Kabasitakseeli genotoksilisuse riski tõttu (vt lõik 5.3) peavad mehed kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 4 kuud pärast kabasitakseeliga ravi lõpetamist.

Rasedus

Kabasitakseeli kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad andmed. Loomkatsetes on näidanud reproduktiivsustoksilisust maternotoksilistes annustes (vt lõik 5.3) ning et kabasitakseel läbib platsentaarbarjääri (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib rasedatele naistele manustatud kabasitakseel kahjustada loodet.

Kabasitakseel ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomkatsetest näitavad kabasitakseeli ja selle metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Kabasitakseel kahjustas loomkatsetes isaste rottide ja koerte reproduktiivsüsteemi, mõjutamata funktsionaalselt fertiilsust (vt lõik 5.3). Arvestades taksaanide farmakoloogilist toimet ja aneugeense mehhanismiga genotoksilist potentsiaali ning antud klassi mitmete toimeainete mõju fertiilsusele loomkatsetes, ei saa välistada mõju meeste fertiilsusele.

Meestele peab soovitama sperma konserveerimise alast nõustamist enne ravi alustamist kabasitakseeliga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kabasitakseel mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest see võib põhjustada väsimust ja pearinglust. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot või käsitseda masinaid, kui neil on need kõrvaltoimed ravi ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

JEVTANA ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hinnati 3 juhuslikustatud, avatud, kontrollrühmaga uuringus (TROPIC, PROSELICA ja CARD) kokku 1092 patsiendil metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga, keda raviti kabasitakseeliga annuses 25 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel randomiseeritud avatud kontrollitud III faasi uuringus. Ravi kestuse mediaan kabasitakseeliga oli 6 kuni 7 tsükliks.

Järgnevas tabelis on kõrvaltoimete sagedused nende 3 uuringu koondandmete põhjal. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed kõikides raskusastmetes olid aneemia (99,0%), leukopeenia (93,0%), neutropeenia (87,9%), trombotsütopeenia (41,1%), diarröa (42,1%) väsimus (25,0%) ja asteenia (15,4%). Kõige sagedasemad ≥3. raskusastmega kõrvaltoimed, mis tekkisid vähemalt 5% patsientidest

olid neutropeenia (73,1%), leukopeenia (59,5%), aneemia (12,0%), febriilne neutropeenia (8,0%) ja diarröa (4,7%).

Ravi kabisitakseeliga katkestati kõrvaltoimete sarnase sagedusega kõigis 3 uuringus (18,3% TROPIC, 19,5% PROSELICA ja 19,8% CARD). Kõige sagedasemad (>1%) kõrvaltoimed, mille tõttu tuli ravi kabisitakseeliga katkestada, olid hematuuria, väsimus ja neutropeenia.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte koondtabelina

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2 vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele ja sageduskategooriatele. Igas sageduskategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete raskusaste vastab CTCAE 4.0 määratlusele (≥ 3 . raskusaste = $G \geq 3$). Sagedused hõlmavad kõiki raskusastmeid ning on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: kõrvaltoimed ja hematoloogilised kõrvalekalded, millest teatati kabisitakseeli ja prednisooni või prednisolooni kombinatsioonravi korral koondandmete analüüsis (n=1092).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed n (%)			≥ 3 . raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septiline šokk			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Tselluliit			8 (0,7)	3 (0,3)
	Kuseteede infektsioon		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripp		22 (2,0)		0
	Tsüstiit		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ülemiste hingamisteede infektsioon		23 (2,1)		0
	<i>Herpes zoster</i>		14 (1,3)		0
	Kandidoos		11 (1,0)		1 (<0,1)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Aneemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombotsütopeenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febriilne neutropeenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus			7 (0,6)	0
Ainevahetus ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehüdratsioon		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hüperglükeemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hüpokaleemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Psühhiaatrilised häired	Insomnia		45 (4,1)		0
	Ärevus		13 (1,2)		0
	Segasusseisund		12 (1,1)		2 (0,2)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed n (%)			≥3. raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia		64 (5,9)		0
	Maitsetundlikkuse häired		56 (5,1)		0
	Perifeerne neuropaatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifeerne sensoorne neuropaatia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polüneuropaatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Paresteesia		46 (4,2)		0
	Hüpesteesia		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Pööritustunne		63 (5,8)		0
	Peavalu		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ishias			9 (0,8)	1 (<0,1)
Silma kahjustused	Konjunktiviit		11 (1,0)		0
	Suurenenud pisaravoolus		22 (2,0)		0
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Tinnitus</i>			7 (0,6)	0
	Vertiigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Südame häired*	Kodade virvendus		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahhükardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon		38 (3,5)		5 (0,5)
	Süvaveenitromboos		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hüpertensioon		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostaatiline hüpotensioon			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Kuumahood		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Õhetus			9 (0,8)	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Köha		79 (7,2)		0
	Suu ja neelupiirkonna valu		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pneumoonia		26 (2,4)		16 (1,5)
	Kopsuarteri trombemboolia		30 (2,7)		23 (2,1)
Seedetrakti häired	Diarröa	460 (42,1)			51 (4,7)
	Iiveldus	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oksendamine	207 (19,0)			14 (1,3)
	Kõhukinnisus	202 (18,5)			8 (0,7)
	Kõhuvalu		105 (9,6)		15 (1,4)
	Düspepsia		53 (4,9)		0
	Ülakõhuvalu		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Hemorroidid		22 (2,0)		0
	Gastroösofageaalne reflukshaigus		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Päraku hemorraagia		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suukuivus		19 (1,7)		2 (0,2)
	Kõhupuhitus		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Stomatiit		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastriit			10 (0,9)	0
	Koliit*			10 (0,9)	5 (0,5)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed n (%)			≥3. raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	
	Seedetrakti perforatsioon			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Seedetrakti hemorraagia			2 (0,2)	1 (<0,1)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia		80 (7,3)		0
	Kuiv nahk		23 (2,1)		0
	Erüteem			8 (0,7)	0
	Küünte kahjustus		18 (1,6)		0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavaalu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgia		88 (8,1)		9 (0,8)
	Valu jäsemetes		76 (7,0)		9 (0,8)
	Lihasspasmid		51 (4,7)		0
	Müalgia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Rindkere lihaste ja luustiku valu		34 (3,1)		3 (0,3)
	Lihasnõrkus		31 (2,8)		1 (0,2)
	Küljevalu		17 (1,6)		5 (0,5)
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerupuudulikkus		21 (1,9)		14 (1,3)
	Neerupuudulikkus			8 (0,7)	6 (0,5)
	Düsuuria		52 (4,8)		0
	Neerukoolika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakisuuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hüdronefroos		25 (2,3)		13 (1,2)
	Kusepeetus		36 (3,3)		4 (0,4)
	Kusepidamatus		22 (2,0)		0
	Kuseteede obstruktsioon			8 (0,7)	6 (0,5)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Vaagnapiirkonna valu		20 (1,8)		5 (0,5)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pürekxia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerne ödeem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Limaskestapõletik		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Valu		36 (3,3)		7 (0,6)
	Valu rindkeres		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödeem			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Külmavärinad		12 (1,1)		0
	Halb enesetunne		21 (1,9)		0
Uuringud	Kaalulangus		81 (7,4)		0
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Transaminaaside aktiivsuse tõus			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a põhineb laboratoorsetel väärtustel

* vt detailne kirjeldus allpool

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Neutropeenias ja sellega seotud kliinilised juhud

On tõestatud, et G-CSF'i kasutamine vähendab neutropeenias tekkesagedust ja raskusastet (vt lõikud 4.2 ja 4.4).

≥3. raskusastmega neutropeenias esinemissagedus laboriandmete põhjal varieerus 44,7%...76,7% sõltuvalt G-CSF manustamisest, olles madalam G-CSF profülaktilisel manustamisel. Sarnaselt varieerus febrilise neutropeenias esinemissagedus 3,2%...8,6%.

Neutropeenilistest tüsistustest (k.a febrilne neutropeenias, neutropeeniline infektsioon/sepsis ja neutropeeniline koliit), mis mõnikord lõppesid surmaga, teatati 4,0% patsientidest, kes said esmast profülaktikat G-CSF'iga ja 12,8% patsientidest, kes ei saanud.

Südame häired ja arütmias

Koondandmete analüüsi põhjal teatati südamejuhtudest 5,5% patsientidest, kellest 1,1% oli ≥3. raskusastme südame rütmihäire. Tahhükardiat esines kabasitakseeliga 1,0%, millest vähem kui 0,1% oli ≥3. raskusastmega. Kodade virvenduse esinemissagedus oli 1,3%. Südamepuudulikkusest teatati 2 patsiendil (0,2%), kellest üks suri. Fataalsest vatsakeste fibrillatsioonist teatati 1 patsiendil (0,3%) ning südameseiskusest 3 patsiendil (0,5%). Ükski juht ei olnud uurija hinnangul ravimiga seotud.

Hematuuria

Koondandmete analüüsis oli mis tahes raskusastmega hematuuria sagedus 18,8% annusega 25 mg/m² (vt lõik 5.1).

Peaaegu pooltel juhtudest leiti dokumenteeritud soodustavaid kaastegureid, nt haiguse progresseerumine, instrumentaarsed toimingud, infektsioon või ravi antikoagulantide, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või atsetüülsalitsüülhappega.

Muud laboratoorsed kõrvalekalded

Koondandmete analüüsis olid ≥3. raskusastme aneemia, ASAT, ALAT ja bilirubiinisalduse tõusu esinemissagedused laboratoorse leiu alusel vastavalt 12,0%; 1,3%; 1,0% ja 0,5%.

Seedetrakti häired

Täheldatud on koliiti (sealhulgas enterokoliit ja neutropeeniline enterokoliit) ning gastriiti. Teatatud on ka seedetrakti verejooksust, seedetrakti perforatsioonist ja iileusest (sooleobstruktsioon) (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed häired

Teatatud on interstitsiaalse pneumoonia, pneumoniidi ja interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga ning mille sagedus ei ole teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel; vt lõik 4.4).

Neerude ja kusteede häired

Aeg-ajalt on teatatud tsüstiidist, k.a hemorraagilisest tsüstiidist kiiritusravi järelreaktsioonina.

Lapsed (vt lõik 4.2)

Muud eripopulatsioonid

Eakad

1092 patsiendi hulgas, keda eesnäärmevähi uuringutes raviti kabasitakseeliga annuses 25 mg/m², oli 755 patsienti 65-aastased või vanemad, k.a 238 patsienti vanuses üle 75 aasta.

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed, millest teatati 65-aastastel ja vanematel patsientidel ≥5% sagedamini kui noorematel patsientidel, olid väsimus (33,5% vs 23,7%), astenia (23,7% vs 14,2%), kõhukinnisus (20,4% vs 14,2%) ja düspnoe (10,3% vs 5,6%). 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli samuti noorematest 5% sagedamini neutropeeniat (90,9% vs 81,2%) ja trombotsütopeeniat (48,8% vs 36,1%).

≥3. raskusastme neutropeeniast ja febrilsest neutropeeniast teatati suurima sageduserinevusega vanuserühmade vahel (vastavalt 14% ja 4% sagedamini ≥65-aastastel patsientidel, võrreldes patsientidega, kes olid nooremad kui 65 aastat; vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kabasitakseelile ei ole teadaolevat antidooti. Üleannustamise prognoositavad kõrvaltoimed seisnevad kõrvaltoimete ägenemises luuüdi supressiooni ja seedetrakti häiretena.

Üleannustamise korral peab patsienti hoidma spetsialiseerunud osakonnas hoolika jälgimise all.

Patsientidele tuleb manustada G-CSF'i nii ruttu kui võimalik pärast üleannustamise avastamist. Tuleb rakendada teisi asjakohaseid sümptomaatilisi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD04

Toimemehhanism

Kabasitakseel on kasvajavastane aine, mis toimib, häirides rakkude mikrotubulaarset võrgustikku.

Kabasitakseel seondub tubuliiniga ning soodustab mikrotuubulite moodustumist tubuliinist, takistades samal ajal nende lagundamist. See viib mikrotuubulite stabiliseerumiseni, mille tulemuseks on rakkude mitootilise ja interfaasifunktsioonide pärssimine.

Farmakodünaamilised toimed

Kabasitakseelil oli laiaspektriline kasvajavastane aktiivsus inimese kaugelearenenud kasvajakoe siirikutesse hiirtel. Kabasitakseel toimib dotsetakseel-tundlikele kasvajatele. Lisaks toimis kabasitakseel kasvajakomponentidele, mis olid resistentsed keemiaravile, k.a dotsetakseel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

JEVTANA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonravis prednisooni või prednisolooniga hinnati randomiseeritud, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises, III faasi uuringus (uuring EFC6193) patsientidega, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mida oli eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemi alusel.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elulemus (PFS), määratletuna ajana randomiseerimishetkest kuni kasvaja progressioonini, prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) progressioonini, valu progressioonini või surmani mistahes põhjusel, mis iganes esimesena toimus; kasvaja ravivastuse määr RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriumite alusel; PSA progressioon, määratletuna kui PSA tõus ≥25% ravile mitteallunud juhtudel või >50% ravile allunud juhtudel; PSA ravivastus (PSA sisalduse langus seerumis vähemalt 50%); valu progresseerumine (hinnatuna McGill-Melzack'i küsimustiku PPI skaala (*Present Pain Intensity*) ja valuvaigisti skoori (AS, *analgesic score*) alusel) ning valu ravivastus, määratletuna kui PPI mediaani enam kui 2-punktiline vähenemine ilma AS kaasuva tõusuta või valuvaigistite kasutamise vähenemine ≥50% AS-i keskmisest lähteväärtusest ilma valu kaasuva lisandumiseta.

Kokku 755 patsienti randomiseeriti saama ravi JEVTANA'ga annuses 25 mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 10 mg suu kaudu iga päev, kokku maksimaalselt 10 tsüklit (n=378) või mitoksantroniga annuses 12 mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 10 mg suu kaudu iga päev, kokku maksimaalselt 10 tsüklit (n=377).

Uuringusse kaasati patsiente vanuses üle 18 aasta, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mis oli mõõdetav RECIST kriteeriumite alusel, või mittemõõdetav haigus koos PSA taseme tõusu või uute kollete ilmnemisega ning ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime 0...2. Patsientidel pidi olema neutrofiile $>1500/\text{mm}^3$, trombotsüüte $>100000/\text{mm}^3$, hemoglobiin $>10 \text{ g/dl}$, kreatiniin $<1,5 \times \text{ULN}$, üldbilirubiin $<1 \times \text{ULN}$, ASAT ja ALAT $<1,5 \times \text{ULN}$.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel viimase 6 kuu jooksul oli olnud südame paispuudulikkus või müokardi infarkt, ning ravimata südamearütmia, isheemiatõvega ja/või hüpertensiooniga patsiente.

Ravihaarade demograafilised näitajad, k.a vanus, rass ja ECOG sooritusvõime (0...2) olid hästi tasakaalus. JEV TANA rühmas oli keskmine vanus 68 aastat (vahemik 46...92) ning rassiline jaotus oli 83,9% euroopiidne; 6,9% aasia/idamaa; 5,3% mustanahalised ja 4% muud.

Ravitsükli arvu mediaan oli JEV TANA rühmas 6 ja mitoksantrooni rühmas 4. Patsientide osakaal, kellel viidi uuringuravi lõpuni (10 tsükli) oli JEV TANA rühmas 29,4% ja võrdlusravi rühmas 13,5%.

Üldine elulemus oli JEV TANA'ga oluliselt pikem kui mitoksantrooniga (vastavalt 15,1 kuud *versus* 12,7 kuud); surmarisk vähenes mitoksantrooniga võrreldes 30% (vt Tabel 3 ja Joonis 1).

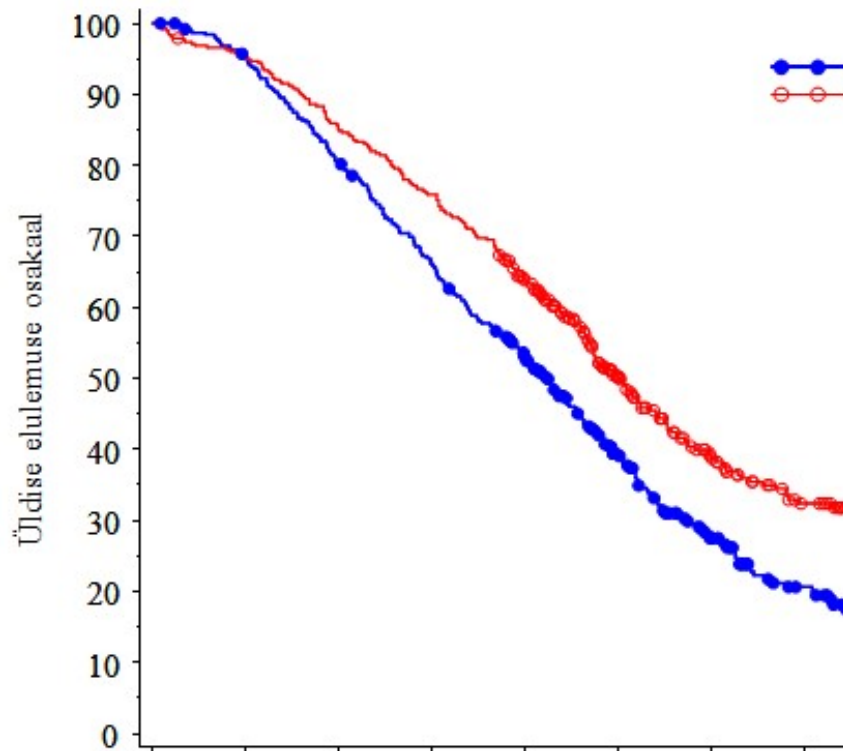
59 patsiendist koosnevale alarühmale (29 patsienti JEV TANA haaras, 30 patsienti mitoksantrooni haaras) manustati eelnevalt dotsetakseeli kumulatiivne annus $<225 \text{ mg/m}^2$. Selle patsientide rühma üldine elulemus ei erinenud olulisel määral (HR (95%CI) 0,96 (0,49...1,86)).

Tabel 3: JEV TANA efektiivsus uuringus EFC6193 metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientide ravis.

	JEV TANA + prednisoon n=378	mitoksantroon + prednisoon n=377
Üldine elulemus		
Surnud patsientide arv (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	15,1 (14,1...16,3)	12,7 (11,6...13,7)
Riskide suhe (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59...0,83)	
p-väärtus	<0,0001	

¹riskide suhet hinnati Cox'i mudeliga; HR alla 1 on JEV TANA kasuks.

Joonis 1: üldise elulemuse Kaplan Meieri kõverad (EFC6193).



PFS paranes JEVTANA haaras, võrreldes mitoksantrooni haaraga: vastavalt 2,8 (2,4...3,0) kuud *versus* 1,4 (1,4...1,7) kuud, HR (95%CI) 0,74 (0,64...0,86), $p<0,0001$.

Kasvaja ravivastuse määr oli JEVTANA ravihaaras oluliselt kõrgem kui mitoksantrooni haaras: vastavalt 14,4% (95%CI: 9,6...19,3) ja 4,4% (95%CI: 1,6...7,2), $p=0,0005$.

Sekundaarsed PSA tulemusnäitajad olid JEVTANA haaras positiivsed. Aja mediaan PSA progressioonini oli JEVTANA haaras 6,4 kuud (95%CI: 5,1...7,3), võrreldes 3,1 kuuga (95%CI: 2,2...4,4) mitoksantrooni haaras; HR 0,75 (95%CI: 0,63...0,90), $p=0,0010$. PSA ravivastuse määr oli JEVTANA haara patsientidel 39,2% (95%CI: 33,9...44,5) *versus* 17,8% mitoksantrooni haara patsientidel (95% CI: 13,7...22,0), $p=0,0002$.

Valu progressiooni ja valu ravivastuse määra erinevus ravihaarade vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Mitmekeskuselises, rahvusvahelises, juhuslikustatud, avatud, samaväärsuse III faasi uuringus (uuring EFC11785), juhuslikustati 1200 patsienti, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mida oli eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga, saama ravi kabasitakseeliga annuses 25 mg/m² (n=602) või 20 mg/m² (n=598). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

Uuring saavutas esmase eesmärgi, tõendades kabasitakseeli annuse 20 mg/m² samaväärsust annusega 25 mg/m² (vt tabel 4). Statistiliselt oluliselt ($p<0,001$) suuremal osal patsientidest 25 mg/m² rühmas (42,9%) saavutati PSA ravivastus, võrreldes 20 mg/m² rühmaga (29,5%). 20 mg/m² rühma patsientidel täheldati statistiliselt oluliselt suuremat PSA progresseerumise riski kui 25 mg/m² rühma patsientidel (HR 1,195; 95%CI: 1,025 kuni 1,393). Teiste, teiseste tulemusnäitajate osas (PFS, kasvaja ja valu ravivastus, kasvaja ja valu progressioon, FACT-P küsimustiku 4 alamkategoriat) statistiliselt olulist erinevust ei olnud.

Tabel 4. Üldine elulemus uuringus EFC11785 kabasitakseeli 25 mg/m² rühmas, võrreldes kabasitakseeli 20 mg/m² rühmaga (ravikavatsuslik analüüs) – esmane efektiivsuse tulemusnäitaja

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Üldine elulemus		
Surmade arv, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediaanne elulemus (95% CI) (kuud)	13,4 (12,19 kuni 14,88)	14,5 (13,47 kuni 15,28)
Riskide suhe ^a		
<i>versus</i> CBZ25+PRED	1,024	-
1-suunaline 98,89% UCI	1,184	-
1-suunaline 95% LCI	0,922	-

CBZ20=kabasitakseel 20 mg/m², CBZ25=kabasitakseel 25 mg/m², PRED=Prednisoon/Prednisoloon
CI=usaldusvahemik, LCI=usaldusvahemiku alampiir, UCI=usaldusvahemiku ülempiir

^a riskide suhet on hinnatud Cox'i proportsionaalsete riskide regressioonimudeliga. Riskide suhe <1 viitab madalamale riskile kabasitakseeli annusega 20 mg/m² võrreldes annusega 25 mg/m².

Kabasitakseeli annuse 25 mg/m² ohutusprofiil uuringus EFC11785 oli kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane uuringus EFC6193 täheldatuga. Uuring EFC11785 tõendas kabasitakseeli annuse 20 mg/m² paremat ohutusprofiili.

Tabel 5. Ohutusandmete kokkuvõte kabasitakseeli annusega 25 mg/m², võrreldes annusega 20 mg/m², uuringus EFC11785.

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Mediaanne tsüklite arv/ mediaanne ravi kestus	6/18 nädalat	7/21 nädalat
Vähendatud annusega	20 kuni 15 mg/m ² : 58 (10,0%)	25 kuni 20 mg/m ² : 128 (21,5%)
patsientide arv	15 kuni 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	20 kuni 15 mg/m ² : 19 (3,2%)
n (%)		15 kuni 12 mg/m ² : 1 (0,2%)

Igas raskusastmes kõrvaltoimed^a (%)

Diarröa	30,7	39,8
Iiveldus	24,5	32,1
Väsimus	24,7	27,1
Hematuuria	14,1	20,8
Asteenial	15,3	19,7
Vähenenud söögiisu	13,1	18,5
Oksendamine	14,5	18,2
Kõhukinnisus	17,6	18,0
Seljavalu	11,0	13,9
Kliiniline neutropeenia	3,1	10,9
Kusetee infektsioon	6,9	10,8
Perifeerne sensoorne neuropaatia	6,6	10,6
Düsgeusia	7,1	10,6

≥ 3 raskusastme kõrvaltoimed^b (%)

Kliiniline neutropeenia	2,4	9,6
Febriilne neutropeenia	2,1	9,2

Hematoloogilised kõrvalekalded^c (%)

≥ 3 raskusastme neutropeenia	41,8	73,3
≥ 3 raskusastme aneemia	9,9	13,7

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
≥ 3 raskusastme trombotsütopeenia	2,6	4,2

CBZ20=kabasiitakseel 20 mg/m², CBZ25=kabasiitakseel 25 mg/m², PRED=Prednisoon/Prednisoloon

^a Igas raskusastmes kõrvaltoimed tekkesagedusega üle 10%

^b ≥3 raskusastme kõrvaltoimed tekkesagedusega üle 5%

^c laboratoorsete väärtuste põhjal

Prospektiivses rahvusvahelises juhuslikustatud aktiivse kontrolliga ja avatud 4. faasi uuringus (uuring LPS14201/CARD) juhuslikustati 255 metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsienti, keda varem raviti mis tahes järjekorras dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga ja androgeenretseptorile toimiva ainega (abirateroon või ensalutamiid, koos haiguse progresseerumisega 12 kuu jooksul pärast ravi alustamist), manustama kas JEVTANA't annuses 25 mg/ m² iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 5 mg 2 korda ööpäevas (n = 129) või ensalutamiidi 160 mg üks kord ööpäevas (n = 126). Esmane tulemusnäitaja oli eesnäärmevähi 2. tüüpi (Prostate Cancer Working Group-2; PCWG2) määratud radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS). Teised tulemusnäitajad hõlmasid üldist elulemust, progressioonivaba elulemust, PSA vastust ja kasvajakasvatust.

Ravihaarade demograafilised näitajad ja haigustunnused olid tasakaalus. Lähteväärtustena oli medianne vanus 70 aastat, 95% patsientidest ECOG sooritusvõime 0...1 ja Gleasoni skoor 8. Patsientidest 61% oli eelnevalt ravitud androgeenretseptorile toimiva ainega pärast eelavat ravi dotsetakseeliga.

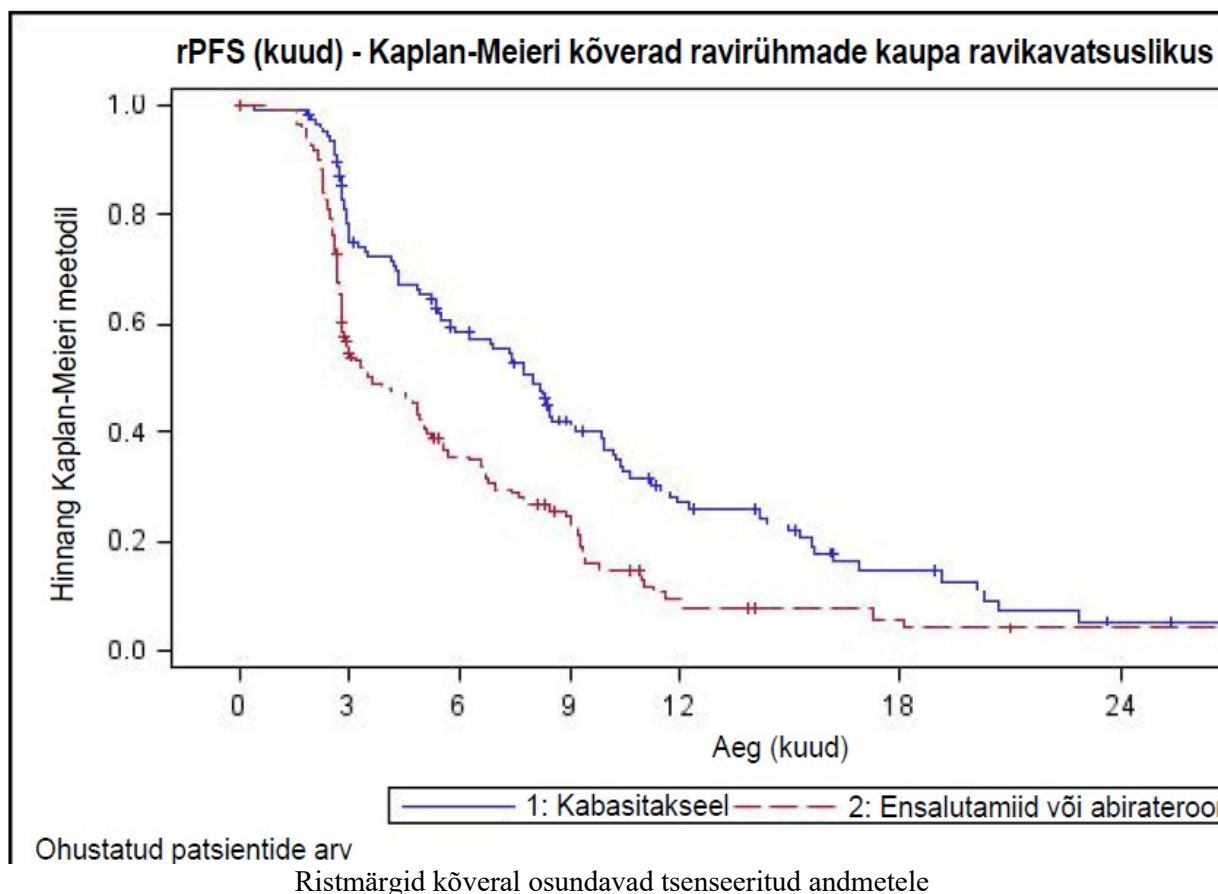
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja: rPFS oli JEVTANA'ga oluliselt pikem võrreldes androgeenretseptorile toimiva ainega (vastavalt 8,0 kuud *versus* 3,7 kuud), radiograafilise progresseerumise risk vähenes 46% võrreldes androgeenretseptorile toimiva ainega (vt tabel 6 ja joonis 2).

Tabel 6: JEVTANA efektiivsus CARD-uuringus metastaatilise, kastratsiooniresistentse eesnäärmevähi ravis (ravikavatsuslik analüüs) – radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS)

	JEVTANA + prednisoon/prednisoloon + G-CSF n=129	Androgeenretseptorile toimiv aine: abirateroon + prednisoon/prednisoloon või ensalutamiid n=126
Juhtude arv andmekogumise lõppkuupäevaks (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
rPFS mediaan (kuud) (95% CI)	8,0 (5,7 kuni 9,2)	3,7 (2,8 kuni 5,1)
Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)	0,54 (0,40 kuni 0,73)	
p-väärtus ¹	< 0,0001	

¹logaritmiline astaktest, olulise erinevuse lävendväärtus = 0,05

Joonis 2. Esmane tulemusnäitaja: radiograafilise progressioonivaba elulemuse graafik Kaplan-Meieri meetodil (ravikavatsuslik populatsioon)



rPFS plaaniline analüüs juhuslikustamisel rakendatud kihitamistegurite põhjal määratletud alarühmades andis tulemuseks riskitiheduste suhte 0,61 (95% usaldusvahemik 0,39...0,96) patsientidel, keda oli ravitud dotsetakseeliga enne androgeenretseptorile toimivat ainet, ja riskitiheduste suhte 0,48 (95% usaldusvahemik 0,32...0,70) patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga pärast androgeenretseptorile toimivat ainet.

JEVTANA oli statistiliselt parem kui androgeenretseptorile toimivad võrdlusravimid kõigi alfa-kaitstud peamiste teiseste tulemusnäitajate osas, k.a üldine elulemus (13,6 kuud JEVTANA rühmas *versus* 11,0 kuud androgeenretseptorile toimiva aine ravimrühmas, HR 0,64, 95% CI 0,46...0,89; $p = 0,008$), progressioonivaba elulemus (4,4 kuud JEVTANA rühmas *versus* 2,7 kuud androgeenretseptorile toimiva aine ravimrühmas, HR 0,52; 95% CI 0,40...0,68), kinnitatud PSA vastus (JEVTANA rühmas 36,3% *versus* 14,3% androgeenretseptorile toimiva aine ravihaaras, $p = 0,0003$) ja parim kasvjavastus (36,5% JEVTANA ravihaaras ja 11,5% androgeenretseptorile toimiva aine ravihaaras, $p = 0,004$).

Uuringus CARD täheldatud JEVTANA 25 mg/m² ohutusprofiil oli üldiselt kooskõlas uuringutes TROPIC ja PROSELICA täheldatuga (vt lõik 4.8). ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli JEVTANA ravihaaras 53,2% *versus* 46,0% androgeenretseptorile toimivate ainete ravihaaras. ≥ 3 . raskusastme raskete kõrvaltoimete esinemissagedus oli JEVTANA ravihaaras 31,7% *versus* 37,1% androgeenretseptorile toimivate ainete ravihaaras. Kõrvaltoimete tõttu uuringuravi jäädavalt lõpetanud patsientide esinemissagedus oli JEVTANA ravihaaras 19,8% *versus* 8,1% androgeenretseptorile toimivate ainete ravihaaras. Surmaga lõppenud kõrvaltoimega patsientide esinemissagedus oli JEVTANA ravihaaras 5,6% *versus* 10,5% androgeenretseptorile toimivate ainete ravihaaras.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada JEVTANA'ga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta eesnäärmevähi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

JEVTANA't hinnati avatud mitmekeskeskuselises 1./2. faasi uuringus kokku 39 lapsel (vanus 4 kuni 18 aastat uuringu 1. faasis ja vanus 3 kuni 16 aastat uuringu 2. faasis). 2. faasi osa ei tõendanud kabasitakseeli efektiivsust monoravimina lastel ajutüve sillaosa retsidiveerunud või refraktaarse, diffuusse glioomi (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) ja vähediferentseerunud glioomi (*high grade glioma*, HGG) ravis annusega 30 mg/m².

5.2 Farmakokineetilised omadused

Populatsiooni farmakokineetika analüüs teostati 170 patsiendil, k.a soliidtuumoritega patsiendid (n=69), metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid (n=34) ja metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid (n=67). Nendele patsientidele manustati kabasitakseeli annuses 10...30 mg/m² iga nädal või iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pärast kabasitakseeli manustamist 1-tunnise infusioonina annuses 25 mg/m² metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidele (n=67) oli C_{max} 226 ng/ml (variatsioonikoefitsient (CV): 107%) ning saavutati 1-tunnise infusiooni lõpuks (T_{max}). Keskmine AUC oli 991 ng.h/ml (CV: 34%). Kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientidel (n=126) ei täheldatud annusvahemikus 10...30 mg/m² annuse proportsionaalsuses suuremaid kõrvalekaldeid.

Jaotumine

Püsitasakaalu korral oli jaotusruumala (V_{ss}) 4870 l (2640 l/m² patsiendil, kelle kehapiindala mediaan on 1,84 m²).

In vitro seondus kabasitakseel inimese seerumvalkudega 89%...92%, mittersatureeruvalt kuni 50000 ng/ml, mis ületab kliinilistes uuringutes täheldatud maksimaalse kontsentratsiooni. Kabasitakseel seondub peamiselt seerumalbumiiniga (82,0%) ja lipoproteiinidega (87,9% HDL, 69,8% LDL ja 55,8% VLDL). Vere-plasma kontsentratsioonide suhe inimese veres *in vitro* oli vahemikus 0,90...0,99, mis näitab, et kabasitakseel jaotub võrdselt vere ja plasma vahel.

Biotransformatsioon

Kabasitakseel metaboliseerub ulatuslikult maksas (>95%), peamiselt CYP3A isoensüümi vahendusel (80%...90%). Kabasitakseel on peamine tsirkuleeriv ühend inimese vereplasmas. Vereplasmast on kindlaks tehtud seitse metaboliiti (k.a 3 aktiivset metaboliiti, mis tekivad O-demetülatatsioonil), millest peamine moodustab lähteaine süsteemsest saadavusest 5%. Inimese uriini ja roojaga eritub ligikaudu 20 kabasitakseeli metaboliiti.

In vitro uuringute põhjal on võimalik peamiselt CYP3A substraadiks olevate ravimite pärssimine kabasitakseeli poolt kliinilist tähendust omavas kontsentratsioonis.

Kliiniline uuring on näidanud, et kabasitakseel (25 mg/m², manustatuna ühekordselt 1-tunnise infusioonina) ei mõjuta midasolaami, CYP3A testsubstraadi, sisaldust vereplasmas. Seetõttu ei ole terapeutilistes annustes CYP3A substraadide ja kabasitakseeli koosmanustamisel patsientidele kliiniline mõju ootuspärane.

Teiste CYP ensüümide (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6) substraadiks olevate ravimite võimaliku pärssimise ohtu ei ole nagu ei ole ka ohtu CYP1A, CYP2C9 ja CYP3A induksiooniks kabasitakseeli mõjul. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* varfariini peamist biotransformatsiooniteed 7-hüdroksüvarfariiniks, mida vahendab CYP2C9. Seetõttu ei ole ootuspärane kabasitakseeli farmakokineetiline koostoime varfariiniga *in vivo*. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* multiravimresistentseid valke (MRP): MRP1 ja MRP2 või orgaaniliste katioonide transporterit (OCT1). Kabasitakseel pärssis P-glükoproteiini- (PgP-) transporti (digoksiin, vinblastiin) ja rinnavähiresistentseid valke (BRCP) (metotreksaat) ja orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi OATP1B3 (CCK8) kontsentratsioonides, mis ületasid kliinilisi vähemalt 15 korda, kuid pärssis OATP1B1 (östradiool-17β-glükuroniid) transporti kontsentratsioonides, mis ületasid kliinilisi ainult 5 korda. Seetõttu on koostoimete oht MRP, OCT1, PgP ja OATP1B3 substraadidega *in vivo* annusega 25 mg/m² ebatõenäoline. Koostoime risk OATP1B1 transporteriga on võimalik, eriti infusiooni ajal (1 tund) ja kuni 20 minutit pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast [^{14}C]-kabasitakseeli 1-tunnist infusiooni annuses 25 mg/m², elimineerus ligikaudu 80% manustatud annusest 2 nädalaga. Kabasitakseel eritub peamiselt roojaga mitmete metaboliitidena (76% annusest); vähem kui 4% manustatud annusest eritub neerude kaudu kabasitakseeli ja selle metaboliitidena (2,3% manustatud ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga).

Kabasitakseelil on kõrge plasmakliirens 48,5 l/h (26,4 l/h/m² patsiendil, kelle kehapindala mediaan on 1,84 m²) ja pikk terminaalne poolväärtusaeg 95 tundi.

QT-intervalli pikenemine

Mitmekeskuselises avatud ühe rühmaga uuringus manustati 94 hinnatavale soliidtuumoriga patsiendile kabasitakseeli annuses 25 mg/m² iga 3 nädala järel. Esimese tsükli 1. päeval kuni 24 tunni vältel tehtud mõõtmised ei näidanud QTc keskmise intervalli muutust >10 ms lähteväärtusega võrreldes. Uuringuprotokolli piirangute tõttu ei saa välistada kabasitakseelist tingitud QTc intervalli vähest pikenemist (nt <10 ms).

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 70 patsiendiga vanuses 65 aastat ja üle selle (57 patsienti vanuses 65...75 ja 13 patsienti üle 75 aasta) ei täheldatud vanuse mõju kabasitakseeli farmakokineetikale.

Lapsed

JEVTANA ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud.

Maksakahjustus

Kabasitakseel eemaldatakse peamiselt biotransformatsiooni teel maksas.

Suunitletud uuringus 43 pahaloomulise kasvajaga patsiendiga, kellel oli maksakahjustus, ei mõjutanud kerge maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis $>1... \leq 1,5$ x normväärtuse ülapiiir või ASAT $>1,5$ x normväärtuse ülapiiir) või mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis $>1,5... \leq 3,0$ x normväärtuse ülapiiir) kabasitakseeli farmakokineetikat. Kabasitakseeli maksimaalne talutav annus oli vastavalt 20 ja 15 mg/m².

Kolmel raske maksakahjustusega patsiendil (üldbilirubiin seerumis >3 x normväärtuse ülapiiir) täheldati puhastumise aeglustumist 39%, võrreldes kerge maksakahjustusega patsientidega, mis viitab raske maksakahjustuse teatud mõjule kabasitakseeli farmakokineetikale. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole kabasitakseeli maksimaalne talutav annus kindlaks tehtud.

Arvestades ohutuse ja talutavuse andmeid, tuleb kerge maksakahjustusega patsientidel vähendada kabasitakseeli annust (vt lõigud 4.2 ja 4.4). JEVTANA on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kabasitakseel eritub neerude kaudu minimaalselt (2,3% annusest). Populatsiooni farmakokineetika analüüs 170 patsiendil, mis hõlmas 14 patsienti mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vahemikus 30...50 ml/min) ja 59 patsienti kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vahemikus 50...80 ml/min) näitas siiski, et kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta oluliselt kabasitakseeli farmakokineetikat. Seda kinnitas vastava suunitlusega võrdlev farmakokineetiline uuring normaalse neerutalitlusega (8 patsienti), mõõduka neerukahjustusega (8 patsienti) ja raske neerukahjustusega (9 patsienti) soliidtuumoriga patsientidega, kellele manustati kabasitakseeli 25 mg/m² ühekordse intravenoosse infusioonina mitu ravitsükli.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mis ilmnesisid koertel pärast ühekordset, 5-päevase või nädalase intervalliga manustamist kliinilisest madalama süsteemse saadavuse korral ning millel võib olla kliiniline tähendus, olid arteriolaarne/periarteriolaarne maksanekroos, sapijuhade hüperplaasia ja/või hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mis ilmnesid rottidel korduvmanustamise toksilisuse uuringutes kliinilisest kõrgema süsteemse saadavuse korral ning millel võib olla kliiniline tähendus, olid silmakahjustused, mida iseloomustas silmaläätse subkapsulaarsete kiudude turse/degeneratsioon. Need toimed olid osaliselt pöörduvad 8 nädala pärast.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole kabasitakseeliga tehtud.

Kabasitakseel ei kutsunud esile mutatsioone bakteriaalse pöördmutatsiooni (Ames'i) proovis. Kabasitakseel ei olnud klastogeenne *in vitro* katses inimese lümfotsüütidega (ei põhjustanud kromosoomide struktuuralseid kõrvalekaldeid, kuid suurendas polüpoidsete rakkude arvu) ja põhjustas mikrotuumakeste arvu suurenemist rottidel *in vivo* katses. Need (aneugeense mehhanismiga) genotoksilisuse ilmingud tulenevad aine farmakoloogilisest toimest (tubuliini depolümerisatsiooni pärssimine).

Kabasitakseel ei mõjutanud isasrottide paaritumiskäitumist või fertiilsust. Korduvmanustamise toksilisuse uuringutes täheldati rottidel seemnepõie degeneratsiooni ja seemnejuha atrofiat munandites ning koertel munandite degeneratsiooni (minimaalset üksikute epiteelirakkude nekroosi munandimanustes). Süsteemne saadavus loomadel oli sama, mis inimestel kabasitakseeli kliiniliste annuste manustamisel.

Kabasitakseeli intravenoosne manustamine emasrottidele üks kord päevas

6. kuni 17. gestatsioonipäevani põhjustas embrüofetaalset toksilisust, mis oli seotud toksilisusega emasloomale, ning avaldus lootesurma ja loote keskmise kaalu langusena seoses skeleti luustumise hilinemisega. Süsteemne saadavus loomadel oli madalam, kui inimestel kabasitakseeli kliiniliste annuste manustamisel. Kabasitakseel läbis rottidel platsentaarbarjääri.

Rottidel erituvad kabasitakseel ja selle metaboliidid rinnapiimaga koguses, mis moodustab kuni 1,5% manustatud annusest 24 tunni jooksul.

Keskkonnamiski hindamine

Keskkonnamiski hindamise uuringute tulemused näitasid, et JEVTANA kasutamine ei ohusta olulisel määral veekeskkonda (kasutamata ravimi hävitamise kohta vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kontsentraat

Polüsorbaat 80

Sidrunhape

Lahusti

Etanool 96%

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Infusioonilahuse valmistamisel ja manustamisel ei tohi kasutada PVC-st infusioonimahuteid või polüuretaanist infusioonikomplekte.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast avamist

Kontsentraadi ja lahusti viaalid tuleb kohe ära kasutada. Kui neid kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitusaja ja tingimuste eest.

Pärast kontsentraadi esmast lahjendamist lahustiga

Keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud 1 tunni jooksul ümbritseval temperatuuril (15°C...30°C). Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb kontsentraadi-lahusti segu otsekohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitusaja ja tingimuste eest, mis tavaliselt ei ületa 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Pärast lõplikku lahjendamist infusioonikotis/-pudelis

Infusioonilahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud 8 tunni jooksul ümbritseval temperatuuril (k.a 1-tunnine infusiooniaeg) ning 48 tundi külmkapis (k.a 1-tunnine infusiooniaeg). Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb infusioonilahus otsekohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitusaja ja tingimuste eest, mis tavaliselt ei ületa 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30° C.

Mitte hoida külmkapis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi avamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ühes pakis on üks viaal kontsentraadiga ja üks viaal lahustiga.

- Kontsentraat: 1,5 ml kontsentraati 15 ml läbipaistvast klaasist viaalis (tüüp), suletuna halli kloorbutüül-kummikorgiga, mis on kaetud alumiiniumkattega ning helerohelise äratõmmatava plastkaanega. Iga 1,5 ml nominaalmahuga viaal sisaldab 60 mg kabasitakseeli (täitemaht: 73,2 mg kabasitakseeli/1,83 ml). See täitemaht on kindlaks tehtud JEVTANA tootearenduse käigus, et kompenseerida vedelikukadu eelsegu valmistamisel. Selline ületäide tagab, et pärast lahjendamist JEVTANA lahusti **kogumahuga** on eelsegu maht minimaalselt 6 ml, mis sisaldab JEVTANA't 10 mg/ml, kooskõlas pakendimärgistusega 60 mg viaali kohta.
- Lahusti: 4,5 ml lahustit 15 ml läbipaistvast klaasist viaalis (I tüüp), suletuna halli kloorbutüül-kummikorgiga, mis on kaetud kuldset värvi alumiiniumkattega ning värvitu äratõmmatava plastkaanega. Iga viaali nominaalmaht on 4,5 ml (täitemaht 5,67 ml). Selline täitemaht on kindlaks tehtud tootearenduse käigus ja ületäide tagab JEVTANA eelsegu lahuse kontsentratsiooni 10 mg/ml pärast lahustiviaali **kogu** sisu lisamist JEVTANA 60 mg/ml kontsentraadi viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

JEVTANA't tohivad ette valmistada ja manustada ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemises koolitatud töötajad. Rasedad ei tohi ravimit käsitseda. Nagu teistegi kasvavastaste ravimitega peab JEVTANA lahuste valmistamisel ja käsitlemisel olema ettevaatlik ning kasutama kaitsevahendeid, isiklikku kaitsevarustust (nt kindad) ja rakendama ettevalmistavaid protseduure. Naha kokkupuutel JEVTANA'ga käsitsemisprotsessi mistahes etapis tuleb nahka otsekohe hoolikalt pesta rohke vee ja seebiga. Kokkupuutunud limaskesti peab otsekohe rohke veega hoolikalt pesema.

Lahustage alati infusioonilahuse kontsentraat kaasasoleva lahusti **kogu** sisuga enne lisamist infusioonilahusele.

Enne segamist ja lahjendamist lugege **KOGU** seda lõiku tähelepanelikult. Enne manustamist peab JEVTANA't **KAKS** korda lahjendama. Järgige alljärgnevat valmistamisjuhiseid.

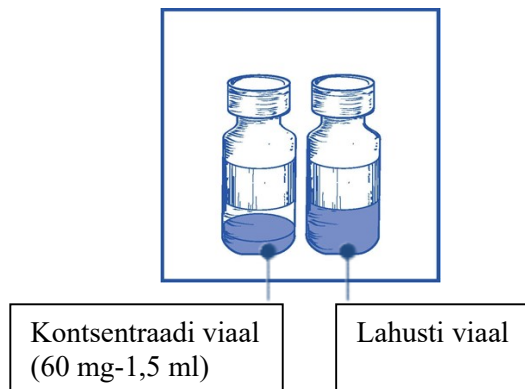
Märkus: JEVTANA 60 mg/1,5 ml kontsentraadi viaal (täitemaht: 73,2 mg kabasitakseeli/1,83 ml) ja lahusti viaal (täitemaht: 5,67 ml) sisaldavad ületäidet, et kompenseerida vedelikukadu valmistamisel. See ületäide tagab, et pärast lahjendamist kaasasoleva lahusti viaali **KOGU** sisuga sisaldab lahus kabasitakseeli 10 mg/ml.

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptiliselt järgneva kaheastmelise lahjendusprotsessi käigus.

1. Aste: infusioonilahuse kontsentraadi esmane lahjendamine kaasasoleva lahustiga.

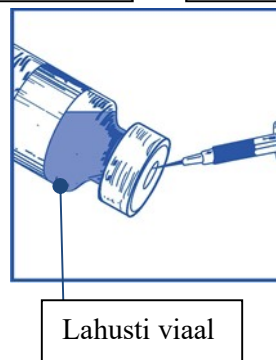
Aste 1.1

Kontrollige kontsentraadi viaali ja kaasasolevat lahustit. Kontsentraadilahus peab olema läbipaistev.



Aste 1.2

Kasutades nõelaga süstalt, tõmmake aseptiliselt **kogu** kaasasolev lahusti süstlasse, viaali veidi kallutades.

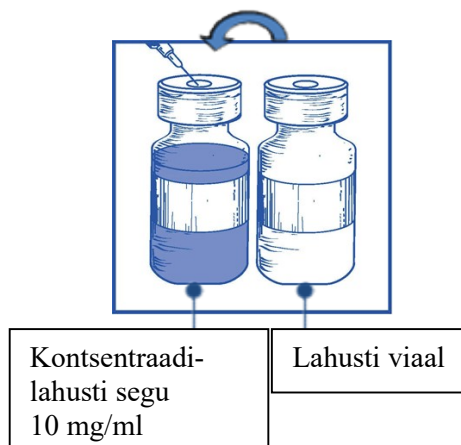


Aste 1.3

Süstige **kogu** sisu kontsentraadi viaali.

Vältimaks vahu teket lahusti süstimise ajal nii palju kui võimalik, suunake nõel kontsentraadi viaali siseseina vastu ja süstige aeglaselt.

Lahjendamise järgselt sisaldab lahus kabasitakseeli 10 mg/ml.



Aste 1.4

Eemaldage süstal koos nõelaga ja segage viaali õrnalt käes korduvalt üles-alla pöörates kuni lahus on selge ja homogeenne. Selleks võib kuluda ligikaudu 45 sekundit.



Kontsentradi-
lahusti segu
10 mg/ml

Aste 1.5

Laske sel lahusel seista ligikaudu 5 minutit ning kontrollige seejärel, et lahus on homogeenne ja selge.

Vahu püsimine sellel ajaperioodil on normaalne.



Kontsentradi-
lahusti segu
10 mg/ml

Saadud kontsentradi-lahusti segu sisaldab kabasitakseeli 10 mg/ml (vähemalt 6 ml väljutatavat mahtu). See tuleb otsekohe (1 tunni jooksul) lahjendada vastavalt juhiste, mida on kirjeldatud 2. astmes.

Nõutava annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui üks viaalitais kontsentradi-lahusti segu.

2. Aste: infusioonilahuse teine (lõplik) lahjendamine

Aste 2.1

Tõmmake aseptiliselt nõutav kogus kontsentradi-lahuse segu (kabasitakseel 10 mg/ml) gradueeritud süstlasse, millele on kinnitatud nõel. Näiteks, kui JEV TANA annus on 45 mg, on vaja 4,5 ml kontsentradi-lahusti segu, mis on valmistatud 1. astmes.

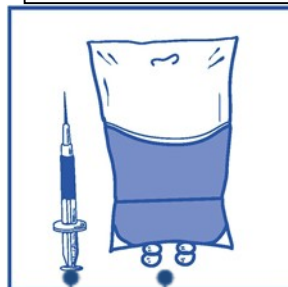
Vahu tõttu, mis võib püsida selle viaali seintel 1. astmes kirjeldatud lahuse valmistamise järgselt, on eelistatav lahuse väljutamisel suunata süstlanõel selle keskele.



Kontsentradi-lahusti segu
10 mg/ml

Aste 2.2

Süstige süstlas olev kogus PVC-vabas mahutis olevasse 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusesse. Infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,10 mg/ml kuni 0,26 mg/ml.

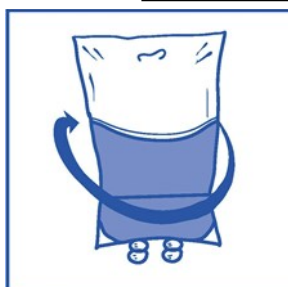


Vajalik kogus
kontsentradi-lahusti segu

5% glükoosi või
9 mg/ml (0,9%)
naatriumkloriidi
infusioonilahus

Aste 2.3

Eemaldage süstal ja segage infusioonikoti või pudeli sisu seda käes raputades.



Aste 2.4

Sarnaselt kõikide parenteraalselt manustatavate ravimitega tuleb valmis infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Lahus, mis sisaldab sadet, tuleb hävitada. Infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu see võib aja jooksul kristalliseeruda. Sellisel juhul ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.



Infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Kasutusvalmis lahuse säilitusaeg võib siiski olla pikem spetsiifiliste tingimuste järgimisel, mida on kirjeldatud lõigus 6.3.

Manustamiseks soovitatakse infusioonisüsteemisest filtrit ava nominaalse läbimõõduga 0,22 mikromeetrit (väljendatud ka 0,2 mikromeetrina).

Ärge kasutage PVC-st infusioonimahuteid või polüuretaanist infusioonikomplekte JEVTANA lahustamiseks ja manustamiseks.

JEVTANA't ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/676/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. märts 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JEVTANA 60 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
cabazitaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml kontsentraati sisaldab 40 mg kabisitakseeli.
Ühes 1,5 ml kontsentraati sisaldavas viaalis on 60 mg kabisitakseeli.

Kontsentraadi viaal (täide: 73,2 mg kabisitakseeli/1,83 ml) ja lahusti viaal (5,67 ml) sisaldavad ületäidet, et kompenseerida vedelikukadu valmistamisel. See ületäide tagab, et pärast **esmast lahjendamist lahusti viaali KOGU sisuga**, on kabisitakseeli kontsentratsioon lahuses 10 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained
Viaal kontsentraadiga: polüsorbaat 80 ja sidrunhape.
Viaal lahustiga: 96% etanool ja süstevesi.
Täiendav teave vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
1 viaal 1,5 ml kontsentraadiga ja 1 viaal 4,5 ml lahustiga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Viaalid on ühekordseks kasutamiseks.

TÄHELEPANU: Vajalik on kaheastmeline lahjendamine. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne kasutamine (infusioon) PÄRAST lõplikku lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

Lahjendatud lahuse säilitamistingimusi vt infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Mitte hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/676/001

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT KONTSENTRAADILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

JEVTANA 60 mg steriilne kontsentraat
cabazitaxelum

2. MANUSTAMISVIIS

Lahjendada kaasasoleva lahusti KOGU sisuga.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,5 ml
Pärast esmast lahjendamist: 10 mg/ml.

6. MUU

Pärast lõplikku lahjendamist: i.v. infusioonilahus (vt pakendi infoleht).
Sisaldab ületäidet.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT LAHUSTILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

JEVTANA LAHUSTI

2. MANUSTAMISVIIS

Lahustamiseks kasutage KOGU sisu (vt pakendi infoleht).

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4,5 ml (96% etanool ja süstevesi)

6. MUU

See viaal sisaldab ületäidet.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

JEVTANA 60 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti kabasitakseel (*cabazitaxelum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on JEV TANA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne JEV TANA kasutamist
3. Kuidas JEV TANA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas JEV TANA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on JEV TANA ja milleks seda kasutatakse

Teie ravimi nimi on JEV TANA. Selle tavanimeetus on kabasitakseel. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse taksaanideks, seda kasutatakse vähi ravis.

JEV TANA't kasutatakse eesnäärmevähi, mis on progresseerunud pärast keemiaravi teise ravimiga, ravis. See pidurdab rakkude kasvu ja paljunemist.

Ravi ühe osana te võtate iga päev suu kaudu kortikosteroide (prednisoon või prednisoloon). Küsige arstilt teavet teise ravimi kohta.

2. Mida on vaja teada enne JEV TANA kasutamist

JEV TANA't ei tohi kasutada

- kui olete kabasitakseeli, teiste taksaanide, polüsorbaat 80 või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teie valgete vererakkude arv on liiga madal (neutrofiilide arv on võrdne või alla 1500/mm³),
- kui teil on raske maksafunktsioonihäire,
- kui te olete hiljuti vaksineeritud kollapalaviku vastu või plaanite seda.

Kui ülalnimetatut kehtib teie kohta, ei tohi teile JEV TANA't manustada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga enne JEV TANA kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne igat ravikuuri JEV TANA'ga kontrollitakse vereanalüüsides abil teie vererakkude arvu ja maksa- ning neerufunktsiooni veendumaks, et teile tohib JEV TANA't manustada.

Teavitage otsekohe oma arsti:

- kui teil on palavik. JEV TANA-ravi ajal tõenäoliselt väheneb teie valgete vererakkude arv. Arst jälgib teie vere ja üldist seisundit infektsiooni nähtude osas. Vererakkude arvu säilitamiseks võib ta manustada teile teisi ravimeid. Valgete vererakkude väikese arvuga inimestel võivad tekkida eluohtlikud infektsioonid. Infektsiooni kõige varasem näht võib olla palavik, seetõttu teavitage otsekohe oma arsti kui teil tekib palavik.

- kui teil on esinenud allergia. J EVTANA-ravi ajal võib esineda tõsiseid allergilisi reaktsioone.
- kui teil esineb tõsine või kauakestev kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine. Sellised seisundid võivad põhjustada dehüdratsiooni. Vajadusel arst määrab ravi.
- kui teil esineb tundetuse, nõeluv, põletav tunne või tundlikkuse vähenemine kätes või jalgades.
- kui teil on mistahes veritsusprobleem seedetraktis, väljaheite värvus on muutunud või valu maos. Raske veritsuse või valu korral teie arst katkestab teie ravi J EVTANA'ga. J EVTANA võib suurendada veritsuse või sooleseina mulgustumise tekkeriski.
- kui teil on neeruprobleemid.
- kui teil on naha ja silmade kollasus, uriin tumedam, tugev iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla maksaprobleemide nähud või sümptomid.
- kui te märkate uriini päevase koguse olulist suurenemist või vähenemist.
- kui teie uriinis on verd.

Kui ülalnimetatud kehtib teie kohta, teavitage sellest kohe oma arsti. Arst võib vähendada J EVTANA annust või ravi lõpetada.

Muud ravimid ja J EVTANA

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada J EVTANA toimet või J EVTANA võib mõjutada teiste ravimite toimet. Sellised ravimid on:

- ketokonasool, rifampitsiin – infektsioonide korral;
- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin – krampide korral;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne preparaat depressiooni ja teiste seisundite korral.
- statiinid (nt simvastatiin, lovastatiin, atorvastatiin, rosuvastatiin või pravastatiin) – kolesterooli vähendamiseks teie veres;
- valsartaan – hüpertensiooni korral;
- repagliniid – diabeedi korral.

Enne vaktsineerimist J EVTANA'ga ravi ajal pidage nõu oma arstiga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

J EVTANA ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Kasutage seksuaalvahekorras kondoomi, kui teie partner on rase või võib rasestuda. J EVTANA võib sisalduda seemnevedelikus ja kahjustada loodet. Ravi ajal ja kuni 4 kuud pärast ravi ei ole soovitatav eostada last ning enne ravi alustamist on soovitatav konsulteerida sperma konserveerimise osas, sest J EVTANA võib kahjustada meeste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi võtmise ajal võite tunda väsimust või uimasust. Sel juhul ärge juhtige autot või kasutage masinaid või mehhanisme enne, kui tunnete ennast paremini.

J EVTANA sisaldab etanooli (alkohol).

See ravim sisaldab 573 mg alkoholi (etanooli) ühes lahustivias. See vastab ravimi ühe annuse kohta vähem kui 11 ml õllele või 5 ml veinile. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet. Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, teil on maksahaigus või epilepsia, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

3. Kuidas J EVTANA't kasutada

Kasutusjuhised

Enne J EVTANA't manustatakse teile allergiavastaseid ravimeid, et vähendada allergiliste reaktsioonide tekkeriski.

- Arst või meditsiiniõde manustab teile J EVTANA't.
- Enne manustamist tuleb J EVTANA lahjendada. Selles infolehes on praktiline teave J EVTANA käsitlemise ja manustamise kohta arstidele, meditsiiniõdedele ja apteekritele.
- J EVTANA't manustatakse teile haiglas tilkinfusioonina (infusioon) veeni (intravenoosne) ligikaudu ühe tunni jooksul.
- Te võtate iga päev ka suu kaudu kortikosteroide (prednisoon või prednisoloon), mis on teie ravi üheks osaks.

Kui palju ja kui tihti

- Tavaline annus sõltub teie kehapindalast. Teie arst arvutab teie kehapindala ruutmeetrites (m²) ja vajaliku annuse.
- Tavaliselt saate infusiooni iga 3 nädala järel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Arst räägib teiega sellest ning selgitab teile ravi võimalikku riski ja kasu.

Pöörduge kohe arsti poole kui märkate mõnda järgnevat kõrvaltoimet

- Palavik (kõrge kehatemperatuur). See on sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st).
- Tõsine kehavedeliku kaotus (dehüdratsioon). See on sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st). See võib tekkida tõsise või kauakestva kõhulahtisuse või oksendamise korral.
- Tugev valu maos või valu maos, mis ei möödu. See võib tekkida, kui teil on mao, söögitoru, või soole mulgustumine (seedetrakti perforatsioon). See võib põhjustada surma.

Teavitage kohe oma arsti kui eelnev kehtib teie kohta.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- punaste vererakkude arvu langus (aneemia) või valgete vererakkude (olulised infektsiooniga võitlemisel) arvu langus;
- vereliistakute arvu langus (mille tulemusena tõuseb verejooksu tekkerisk);
- isukaotus (anoreksia);
- maoärritus, sh iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhukinnisus;
- seljavalu;
- veri uriinis;
- väsimustunne, nõrkus või jõuetus.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- maitsetundlikkuse muutused;
- hingeldus;
- köha;
- kõhuvalu;
- lühiajaline juustekaotus (enamikul juhtudel juuste normaalne kasv taastub);
- liigesvalu;
- kuseteede infektsioon;
- valgete vererakkude vähesus koos palaviku ja infektsiooniga;
- tundetuse, torkiv, põletav tunne või tundlikkuse vähenemine kätes ja jalgades;
- pööratustunne;
- peavalu;
- vererõhu langus või tõus;
- ebamugavustunne maos, kõrvatised või rõhatised;
- maovalu;
- hemorroidid;
- lihasvalu;
- valulik või sage urineerimine;
- kusepidamatus;
- neeruhaigus või –probleemid;
- suu või huulte haavandid;
- infektsioonid või infektsioonirisk;
- kõrge veresuhkur;
- unetus;
- vaimne segasus;
- ärevustunne;
- ebataoline tunne või tundlikkuse vähenemine kätes ja jalgades;
- tasakaaluhäire;
- kiire või ebaregulaarne südamerütm;
- verehüüve jalas või kopsus;
- õhetustunne nahal;
- valu suus või neelus;
- veritsus pärasoolest;
- ebamugavustunne lihastes, nõrkus või valu;
- jalalabade või säärete turse;
- külmavärinad;
- küünte kahjustus (küünte värvi muutus, küüned võivad irduda).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- madal kaaliumisisaldus veres;
- helin kõrvus;
- kuumatunne nahal;
- nahapunetus;
- põiepõletik, mis võib tekkida, kui te olete eelnevalt saanud põie kiiritusravi (põiepõletik kiiritusravi järelreaktsioonina).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskust).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas JEVTANA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte hoida külmkapis.

JEVTANA säilitamistingimused ja kasutamisaeg pärast esmast lahustamist ning valmislahuse korral on kirjeldatud lõigus „Praktiline teave meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale Jevtana ettevalmistamise, manustamise ja käsitlemise kohta“.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida JEVTANA sisaldab

Toimeaine on kabasitakseel. Üks ml kontsentrati sisaldab 40 mg kabasitakseeli. Üks kontsentrati viaal sisaldab 60 mg kabasitakseeli.

Abiained kontsentratis on polüsorbaat 80 ja sidrunhape ning lahustis 96% etanool ja süstevesi (vt lõik 2: „JEVTANA sisaldab alkoholi“).

Märkus: JEVTANA 60 mg/1,5 ml kontsentrati viaal (täitemaht: 73,2 mg kabasitakseeli/1,83 ml) ja lahusti viaal (täitemaht: 5,67 ml) sisaldavad ületäidet, et kompenseerida vedelikukadu valmistamisel. See ületäide tagab, et pärast lahjendamist kaasasoleva lahusti viaali **KOGU** sisuga sisaldab lahus kabasitakseeli 10 mg/ml.

Kuidas JEVTANA välja näeb ja pakendi sisu

JEVTANA on infusioonilahuse kontsentrati ja lahusti (steriilne kontsentrati).

Kontsentrati on selge kollane või pruunikas-kollane õline lahus.

Lahusti on selge ja värvitu lahus.

Üks JEVTANA pakend sisaldab:

- Üks ühekordselt kasutatav läbipaistvast klaasist viaal, suletud halli kummikorgiga, mis on kaetud alumiiniumkattega ning helerohelise äratõmmatava plastkaanega; sisaldab 1,5 ml kontsentrati (nominaalmaht).
- Üks ühekordselt kasutatav läbipaistvast klaasist viaal, suletud halli kummikorgiga, mis on kaetud kuldset värvi alumiiniumkattega ning värvitu äratõmmatava plastkaanega; sisaldab 4,5 ml lahustit (nominaalmaht).

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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.r.l.
Tel: +39 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud (kuu AAAA)

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale

PRAKTIINE TEAVE MEDITSIIINIPERSONALILE VÕI TERVISHOIUTÖÖTAJALE JEVTANA 60 MG INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI JA LAHUSTI ETTEVALMISTAMISEKS, MANUSTAMISEKS JA KÄSITLEMISEKS.

See informatsioon täiendab kasutajale mõeldud lõike 3 ja 5.

Oluline on lugeda läbi kogu protseduuri käik enne infusioonilahuse valmistamist.

Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud need, mida kasutatakse lahjendamiseks.

Kõlblikkusaeg ja säilitamise eritingimused

JEVTANA 60 mg kontsentradi ja lahusti jaoks

Hoida temperatuuril kuni 30° C.

Mitte hoida külmkapis.

Pärast avamist

Kontsentradi ja lahusti viaalid tuleb kohe ära kasutada. Kui neid kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitusaja ja tingimuste eest. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb kahe-etapiline lahjendamisprotsess teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes (vt allpool „Eritingimused valmistamiseks ja manustamiseks“).

Pärast JEVTANA 60 mg kontsentradi **esmast lahjendamist** lahusti viaali **kogu** sisuga, on infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 1 tunni jooksul toatemperatuuril.

Pärast lõplikku lahjendamist infusioonikotis/pudelis:

Infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul toatemperatuuril (15°C...30°C), sh 1-tunnine infusiooniaeg ja 48 tundi külmkapis, sh 1-tunnine infusiooniaeg.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb infusioonilahus otsekohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitusaja ja tingimuste eest, mis tavaliselt ei ületa 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Erihoiatused valmistamiseks ja manustamiseks

Nagu teiste kasvajavastaste ainete, tuleb JEVTANA lahuseid käsitseda ja valmistada ettevaatusega, arvestades meditsiinivahendite, personaalsete kaitsevahendite (nt kindad) ja valmistamisprotseduuride kasutamist.

Kui JEVTANA käsitlemise mistahes etapis puutub kokku nahaga, tuleb kohe ja põhjalikult pesta seebi ja veega. Limaskestadele sattudes peske kohe ja põhjalikult veega.

JEVTANA't tohib valmistada ja manustada ainult selline meditsiinipersonal, kes on saanud koolituse tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks. Rase tervishoiutöötaja ei tohi seda käsitleda.

Alati lahjendage infusioonilahuse kontsentrati kaasasoleva lahusti **kogu** sisuga enne infusioonilahusesse lisamist.

Valmistamise etapid

Enne segamist ja lahjendamist lugege **KOGU** seda lõiku tähelepanelikult. Enne manustamist peab JEVTANA't **KAKS** korda lahjendama. Järgige alljärgnevat valmistamisjuhiseid.

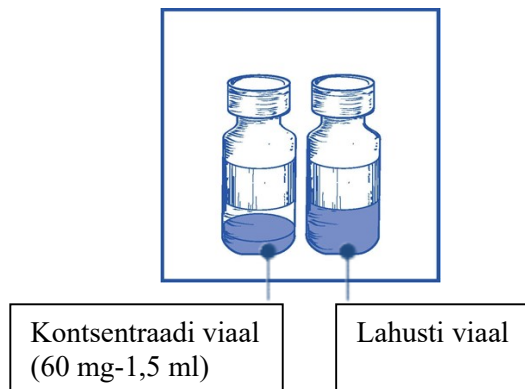
Märkus: JEVTANA 60 mg/1,5 ml kontsentraadi viaal (täitemaht: 73,2 mg kabisitakseeli/1,83 ml) ja lahusti viaal (täitemaht: 5,67 ml) sisaldavad ületäidet, et kompenseerida vedelikukadu valmistamisel. See ületäide tagab, et pärast lahjendamist kaasasoleva lahusti viaali **KOGU** sisuga sisaldab lahus kabisitakseeli 10 mg/ml.

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptiliselt järgneva kaheastmelise lahjendusprotsessi käigus.

1. Aste: infusioonilahuse kontsentraadi esmane lahjendamine kaasasoleva lahustiga.

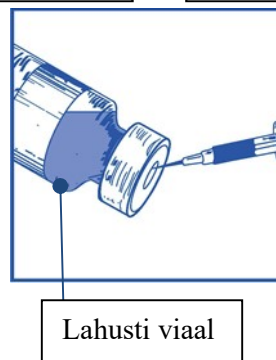
Aste 1.1

Kontrollige kontsentraadi viaali ja kaasasolevat lahustit. Kontsentraadilahus peab olema läbipaistev.



Aste 1.2

Kasutades nõelaga süstalt, tõmmake aseptiliselt **kogu** kaasasolev lahusti süstlasse, viaali veidi kallutades.

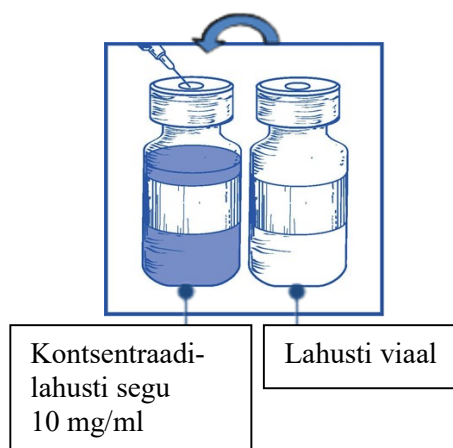


Aste 1.3

Süstige **kogu** sisu kontsentraadi viaali.

Vältimaks vahu teket lahusti süstimise ajal nii palju kui võimalik, suunake nõel kontsentraadi viaali siseseina vastu ja süstige aeglaselt.

Lahjendamise järgselt sisaldab lahus kabisitakseeli 10 mg/ml.



Aste 1.4

Eemaldage süstal koos nõelaga ja segage viaali õrnalt käes korduvalt üles-alla pöörates kuni lahus on selge ja homogeenne. Selleks võib kuluda ligikaudu 45 sekundit.



Kontsentradi-
lahusti segu
10 mg/ml

Aste 1.5

Laske sel lahusel seista ligikaudu 5 minutit ning kontrollige seejärel, et lahus on homogeenne ja selge.

Vahu püsimine sellel ajaperioodil on normaalne.



Kontsentradi-
lahusti segu
10 mg/ml

Saadud kontsentradi-lahusti segu sisaldab kabasitakseeli 10 mg/ml (vähemalt 6 ml väljutatavat mahtu). See tuleb otsekohe (1 tunni jooksul) lahjendada vastavalt juhiste, mida on kirjeldatud 2. astmes.

Nõutava annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui üks viaalitäis kontsentradi-lahusti segu.

2. Aste: infusioonilahuse teine (lõplik) lahjendamine

Aste 2.1

Tõmmake aseptiliselt nõutav kogus kontsentradi-lahuse segu (kabasitakseel 10 mg/ml) gradueeritud süstlasse, millele on kinnitatud nõel. Näiteks, kui JEV TANA annus on 45 mg, on vaja 4,5 ml kontsentradi-lahusti segu, mis on valmistatud 1. astmes.

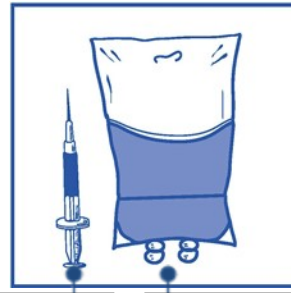
Vahu tõttu, mis võib püsida selle viaali seintel 1. astmes kirjeldatud lahuse valmistamise järgselt, on eelistatav lahuse väljutamisel suunata süstlanõel selle keskele.



Kontsentradi-
lahusti segu
10 mg/ml

Aste 2.2

Süstige süstlas olev kogus PVC-vabas mahutis olevasse 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusesse. Infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,10 mg/ml kuni 0,26 mg/ml.

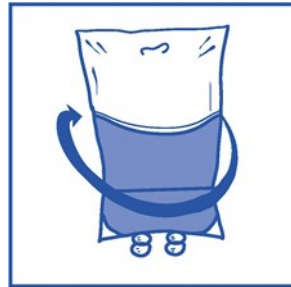


Vajalik kogus
kontsentradi-
lahusti segu

5% glükoosi või
9 mg/ml (0,9%)
naatriumkloriidi
infusioonilahus

Aste 2.3

Eemaldage süstal ja segage infusioonikoti või pudeli sisu seda käes raputades.



Aste 2.4

Sarnaselt kõikide parenteraalselt manustatavate ravimitega tuleb valmis infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu see võib aja jooksul kristalliseeruda. Sellisel juhul ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.



Infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Teatud tingimuste korral, mis on nimetatud lõigus „Säilitamistingimused ja erihoiatused säilitamiseks“, võib kasutusaeg pikem olla.

Kõiki parenteraalsete ravimite infusioonilahuseid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamisviis

JEVTANA't manustatakse infusioonina, mille kestus on 1 tund.

Manustamiseks soovitatakse infusioonisüsteemisest filtrit ava nominaalse läbimõõduga 0,22 mikromeetrit (nimetatakse ka 0,2 mikromeetrit).

Infusioonilahuse valmistamisel ja manustamisel ei tohi kasutada PVC-st infusioonimahuteid või polüuretaanist infusioonikomplekte.