

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.

Yhdessä 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 JEV­TANA 60 mg/1,5 ml konsentraatti­injektio­pullo (täyt­­tö­tilavuus: 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) että liuotini­jektio­pullo (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:

Yksi 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

Suositeltu esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ennen jokaista JEV­TANA­infuusiota 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

Suositeltu JEVTANA-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
Pitkittynyt 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 JEVTANA-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 aspartaattiaminotransferaasiarvo (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.

Kabatsitakselia 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 JEV TANA-valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon. JEV TANA-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

JEV TANA annetaan laskimoon.

Lääkevalmisteen valmistus- ja annostusohjeet, ks. kohta 6.6.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaitteita.

JEV TANA-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. JEV TANA-hoito on lopetettava yliherkkyysreaktion saaneilta potilailta (ks. kohta 4.3).

Luuydinlama

Luuydinlama, jonka merkinä ilmenee neutropeniaa, anemiaa, trombositopeniaa tai pansytopeniaa, voi ilmentua (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 sädehoitojaksoja, huono ravitsemustila tai muu vaikea yleissairaus) altistaen heidät suurentuneelle komplikaatioriskille 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 $\text{gradus} \geq 3$ 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 neutropeniapotilaat, 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 $\text{gradus} > 2$ (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 ≥ 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

JEVTANA-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 pienentämistä 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

Tämä lääkevalmiste sisältää 573 mg alkoholia (etanolia) per liuotinpullo. Alkoholimäärä yhdessä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 11 ml:aa olutta tai 5 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia. Erityisiä varotoimia on kuitenkin noudatettava riskiryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia tai joilla on ollut alkoholiriippuvuus.

Raskauden ehkäisy

Miesten on käytettävä ehkäisyä kabatsitakselihoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

Rifampisiiniin, 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. JEV TANA-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

Raskauden ehkäisy

Kabatsitakselin käyttöön liittyvän genotoksisuuden riskin (ks. kohta 5.3) vuoksi miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää kabatsitakselihoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

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 ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kabatsitakselin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

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 aneugeeniseen mekanismiin perustuva genotoksinen vaikutus ja useiden tämän luokan yhdisteiden vaikutus hedelmällisyyteen eläinkokeissa, vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois.

Kabatsitakselilla hoidettavia miehiä neuvotaan hakemaan ohjeita siemennesteen säilyttämisestä ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kabatsitakseli-valmisteella on kohtalainen vaikutus 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

JEVTANA-valmisteen turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa tutkimuksessa (TROPIC, PROSELICA ja CARD). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 1 092 potilasta, joilla oli levinnyt, kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja joita hoidettiin kabatsitakseliannoksella 25 mg/m² 3 viikon välein. Potilaille annettiin keskimäärin 6–7 sykliä kabatsitakselia.

Näiden kolmen tutkimuksen yhdistettyjen tulosten analyysihin perustuvat ilmaantuvuudet on esitetty seuraavassa luettelossa sekä jäljempänä taulukossa.

Kun otetaan huomioon kaikkiin gradus-luokkiin kuuluvat haitat, yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia (99,0 %), leukopenia (93,0 %), neutropenia (87,9 %), trombositopenia (41,1 %), ripuli (42,1 %), väsymys (25,0 %) ja heikkous (15,4 %). Yleisimmät gradus ≥ 3 -luokan haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista, olivat neutropenia (73,1 %), leukopenia (59,5 %), anemia (12,0 %), kuumeinen neutropenia (8,0 %) ja ripuli (4,7 %).

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudet kabatsitakselihoitoa saaneista potilaista olivat samankaltaiset kaikissa kolmessa tutkimuksessa (18,3 % TROPIC-, 19,5 % PROSELICA- ja 19,8 % CARD-tutkimuksessa). Yleisimmät haittavaikutukset ($> 1,0$ %), jotka johtivat kabatsitakselihoitoon keskeyttämiseen, olivat hematuria, väsymys ja 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 $\geq 3 = G \geq 3$). Yleisyudessa 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 kabatsitakselille yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa yhdistetyssä analyysissä (n = 1 092)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Infektiot	Neutropeeninen infektio/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septinen sokki			10 (0,9)	10 (0,9)
	Verenmyrkytys		13 (1,2)		13 (1,2)
	Selluliitti			8 (0,7)	3 (0,3)
	Virtsatietulehdus		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenssa		22 (2,0)		0
	Virtsarakontulehdus		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ylempien hengitysteiden infektio		23 (2,1)		0
	Vyöruusu		14 (1,3)		0
	Kandidiaasi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Veri ja imukudos	Neutropenia ^a *	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia ^a	1 073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia ^a	1 008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombosytopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Kuumeinen neutropenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys			7 (0,6)	0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu	192 (17,6)			11 (1,0)
	Kuivuminen		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus		45 (4,1)		0
	Ahdistus		13 (1,2)		0
	Sekava olo		12 (1,1)		2 (0,2)
Hermosto	Dysgeusia		64 (5,9)		0
	Makuhäiriöt		56 (5,1)		0
	Perifeerinen neuropatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifeerinen sensorinen neuropatia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Tuntoharhat		46 (4,2)		0
	Heikentynyt tunto		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Heitehuimaus		63 (5,8)		0
	Päänsärky		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Iskias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Silmät	Sidekalvotulehdus		11 (1,0)		0
	Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen		22 (2,0)		0
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			7 (0,6)	0

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
	Huimaus		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Sydän*	Eteisvärinä		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardia		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Verisuonisto	Hypotensio		38 (3,5)		5 (0,5)
	Syvä laskimotromboosi		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertensio		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostaattinen hypotension			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kuumat aallot		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Punastelu			9 (0,8)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus		97 (8,9)		9 (0,8)
	Yskä		79 (7,2)		0
	Suunielun kipu		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Keuhkokuume		26 (2,4)		16 (1,5)
	Keuhkoembolia		30 (2,7)		23 (2,1)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	460 (42,1)			51 (4,7)
	Pahoinvointi	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oksentelu	207 (19,0)			14 (1,3)
	Ummetus	202 (18,5)			8 (0,7)
	Vatsakipu		105 (9,6)		15 (1,4)
	Ruoansulatushäiriö		53 (4,9)		0
	Ylävatsakipu		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Peräpukamat		22 (2,0)		0
	Refluksitauti		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Peräsuolen verenvuoto		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suun kuivuminen		19 (1,7)		2 (0,2)
	Vatsan turvotus		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Suutulehdus		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastriitti			10 (0,9)	0
	Koliitti*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Ruoansulatuskanavan perforaatio			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Ruoansulatuskanavan verenvuoto			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Iho ja ihonalainen kudos	Hiusten lähtö		80 (7,3)		0
	Ihon kuivuminen		23 (2,1)		0
	Eryteema			8 (0,7)	0
	Kynsisairaus		18 (1,6)		0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Nivelkipu		88 (8,1)		9 (0,8)
	Raajojen kipu		76 (7,0)		9 (0,8)
	Lihaskouristukset		51 (4,7)		0
	Lihaskipu		40 (3,7)		2 (0,2)
	Rinnan lihasten ja luuston kipu		34 (3,1)		3 (0,3)
	Lihashyökkäykset		31 (2,8)		1 (0,2)
	Kylkikipu		17 (1,6)		5 (0,5)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		21 (1,9)		14 (1,3)
	Munuaisten vajaatoiminta			8 (0,7)	6 (0,5)
	Kivulias virtsaaminen		52 (4,8)		0
	Munuaiskoliikki		14 (1,3)		2 (0,2)
	Verivirtsaisuus	205 (18,8)			33 (3,0)
	Tiheävirtsaisuus		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefroosi		25 (2,3)		13 (1,2)
	Virtsaumpi		36 (3,3)		4 (0,4)
	Inkontinenssi		22 (2,0)		0
	Virtsateiden obstruktio			8 (0,7)	6 (0,5)
Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		20 (1,8)		(5 (0,5)
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	333 (30,5)			42 (3,8)
	Heikkous	227 (20,8)			32 (2,9)
	Kuume		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerinen edeema		96 (8,8)		2 (0,2)
	Limakalvojen tulehdus		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Kipu		36 (3,3)		7 (0,6)
	Rintakipu		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edeema			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Vilunväreet		12 (1,1)		0
	Huonovointisuus		21 (1,9)		0
Tutkimukset	Painonlasku		81 (7,4)		0
	Kohonnut aspartaattiamino-transferaasi		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Kohonneet transaminaasit			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a perustuen laboratorioarvoihin

* ks. lisäselvitys alla

Valikoituja haittavaikutuksia

Neutropenia ja siihen liittyvät kliiniset tapahtumat

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

Gradus ≥ 3 neutropenian esiintyvyys laboratoriotietojen perusteella vaihteli G-CSF:n käytön mukaan 44,7 %:sta 76,7 %:iin siten, että esiintyvyys oli pienin, kun G-CSF:ää käytettiin estolääkityksenä.

Samoin gradus ≥ 3 kuumeisen neutropenian esiintyvyys vaihteli 3,2 %:sta 8,6 %:iin.

Neutropeenisia komplikaatioita (kuumeista neutropeniaa, neutropeenisia infektioita, neutropeenista sepsistä ja neutropeenista koliittia), jotka joissakin tapauksissa johtivat kuolemaan, ilmoitettiin 4,0 %:lla primaarista estolääkitystä G-CSF:llä saaneista potilaista ja 12,8 %:lla muista potilaista.

Sydämen toiminta- ja rytmihäiriöt

Yhdistettyjen tulosten analyysissä sydäntapahtumia ilmoitettiin 5,5 %:lla potilaista, ja heistä 1,1 % sai

gradus ≥ 3 -luokan sydämen rytmihäiriön. Takykardian yleisyys kabatsitakselia saaneilla oli 1,0 %, ja alle 0,1 % tapauksista oli luokkaa gradus ≥ 3 . Eteisvärinän yleisyys oli 1,3 %. Sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 2 potilaalla (0,2 %), ja yksi tapauksista johti kuolemaan. Yhdellä potilaalla raportoitiin kuolemaan johtanut kammiovärinä (0,3 %) ja 3 potilaalla sydänpysähdys (0,5 %). Tutkijan arvion mukaan yksikään tapauksista ei liittynyt hoitoon.

Verivirtsaisuus

Yhdistettyjen tietojen analyysissä verivirtsaisuutta (kaikkia vaikeusasteita) havaittiin 18,8 %:lla potilaista annoksella 25 mg/m² (ks. kohta 5.1). Silloin kun sekoittavat syyt, kuten taudin eteneminen, mittaustekniset syyt, infektiot tai antikoagulantti-/tulehduskipu-/aspiriini-lääkitys, oli kirjattu, niitä todettiin melkein puolessa näistä tapauksista.

Muut laboratorioarvojen poikkeamat

Yhdistettyjen tietojen analyysissä gradus ≥ 3 anemian sekä lisääntyneen ASAT:n, ALAT:n ja bilirubiinin esiintyvyydet poikkeavien laboratorioarvojen perusteella olivat 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % ja 0,5 %.

Ruoansulatuselimistö

Koliittia (mukaan lukien enterokoliitti ja neutropeeninen enterokoliitti) ja gastriittia on havaittu. Ruoansulatuskanavan verenvuotoa, ruoansulatuskanavan perforaatiota ja ileusta (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 virtsatiet

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

Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2)

Muut erityisryhmät

Ikääntyneet potilaat

Kabatsitakselia eturauhassyöpätutkimuksissa annoksella 25 mg/m² saaneista 1 092 potilaasta 755 oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, joista 238 potilasta oli yli 75-vuotiaita. Seuraavia ei-hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin ≥ 5 % yleisemmin potilailla, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, verrattuna nuorempiin: väsymys (33,5 % vs. 23,7 %), astenia (23,7 % vs. 14,2 %), ummetus (20,4 % vs. 14,2 %) ja hengenahdistus (10,3 % vs. 5,6 %). Neutropenia (90,9 % vs. 81,2 %) ja trombositopenia (48,8 % vs. 36,1 %) olivat 5 % yleisempiä 65-vuotiailla tai vanhemmilla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Suurimat ikäryhmien väliset erot ilmoitetussa ilmaantuvuudessa olivat gradus ≥ 3 neutropeniassa (ilmaantuvuus 14 % suurempi ≥ 65 -vuotiailla potilailla kuin < 65 -vuotiailla) ja kuumeisessa neutropeniassa (ilmaantuvuus 4 % suurempi ≥ 65 -vuotiailla potilailla kuin < 65 -vuotiailla) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 terapeutista 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 mitotoissa 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, kastratioresistentti eturauhassyöpä, joita oli aikaisemmin hoidettu dosetakselilla.

Kokonaiselossaoloaika oli tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat etenemisvapaa 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], RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan arvioitu kasvainvaste, PSA-arvon nousu (määriteltynä ≥ 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)-kipulääkityspisteytyksellä] sekä kipuvaste (määriteltynä kahta pistettä suurempa laskuna lähtötilanteen mediaanin PPI:stä ilman samanaikaista lisäystä kipulääkityspisteytyksessä (AS) tai ≥ 50 % laskuna kipulääkkeiden käytössä verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteytykseen (AS) ilman samanaikaista lisäystä kivussa).

Yhteensä 755 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m² 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/m² 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, kastratioresistentti eturauhassyöpä, joka oli joko RECIST-kriteereillä mitattavissa tai ei mitattavissa oleva sairaus, johon liittyi nousevat PSA-arvot tai uusien leesioden ilmaantuminen ja suorituskyky 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 suorituskyvyn (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).

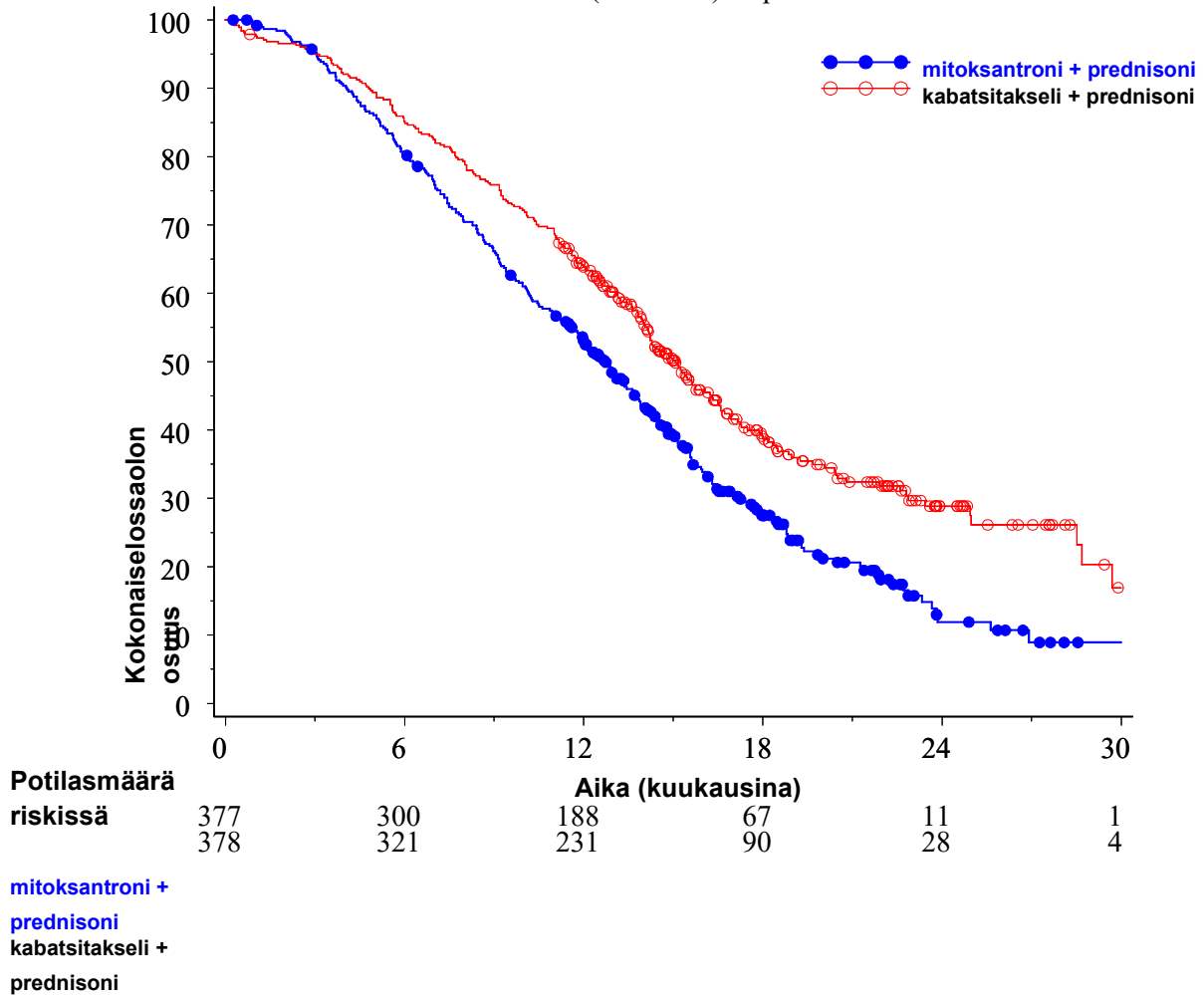
59 potilaan alaryhmä sai ennen hoitoa kumulatiivisen dosetakseliannoksen $< 225 \text{ mg/m}^2$ (29 potilasta kuului JEV TANA-ryhmään ja 30 potilasta mitoksantroniryhmään). Kokonaiselossaoloajassa ei ollut merkittävää eroa potilasryhmien välillä (HR (95 %CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Taulukko 3 – JEV TANA-valmisteen tehokkuus EFC6193-tutkimuksessa levinnyttä, kastroatioresistenttiä 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 kasvaimeen 14,4 % (95 % CI: 9,6-19,3) oli merkitsevästi suurempi JEV-TANA-ryhmän potilailla kuin mitoksantroniryhmän 4,4 % (95 % CI: 1,6-7,2), $p = 0,0005$.

PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat toteutuivat JEV-TANA-ryhmässä. Aika PSA-arvon nousuun mediaani oli 6,4 kuukautta (95 % CI: 5,1-7,3) JEV-TANA-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 % JEV-TANA-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 kastroaioresistentti 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 4 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
Syklien 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 ≥ 3 haittavaikutukset^b (%)

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

Veriarvojen poikkeamat^c (%)

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

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

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

b Gradus ≥ 3 haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on suurempi kuin 5 %

c Perustuu laboratorioarvoihin

Prospektiivisessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa ja avoimessa vaiheen IV tutkimuksessa (LPS14201/CARD-tutkimus) 255 potilasta, joilla oli metastaatinen, kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet missä tahansa järjestyksessä dosetakselia sisältävää hoitoa ja androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa (abirateronia tai entsalutamidia, ja tauti oli edennyt 12 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta), satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m² JEVTANA-valmistetta 3 viikon välein yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n = 129) tai androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa (1 000 mg abirateronia kerran vuorokaudessa sekä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kaksi kertaa vuorokaudessa tai 160 mg entsalutamidia kerran vuorokaudessa (n = 126). Ensisijainen päätetapahtuma oli PCWG2-kriteerien (Prostate Cancer Working Group-2 -kriteerien) mukainen radiologisesti todennettu etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS). Toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika, etenemisvapaa elossaoloaika, PSA-vaste ja kasvainvaste. Taustatekijät ja sairauden ominaispiirteet olivat samankaltaiset eri hoitoryhmissä. Lähtötilanteessa kaikkien tutkittavien mediaani-ikä oli 70 vuotta, 95 %:lla tutkittavista ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ja Gleason-pistemäärän mediaani oli 8. Tutkittavista 61 % oli aiemmin saanut androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa dosetakselihoidon jälkeen.

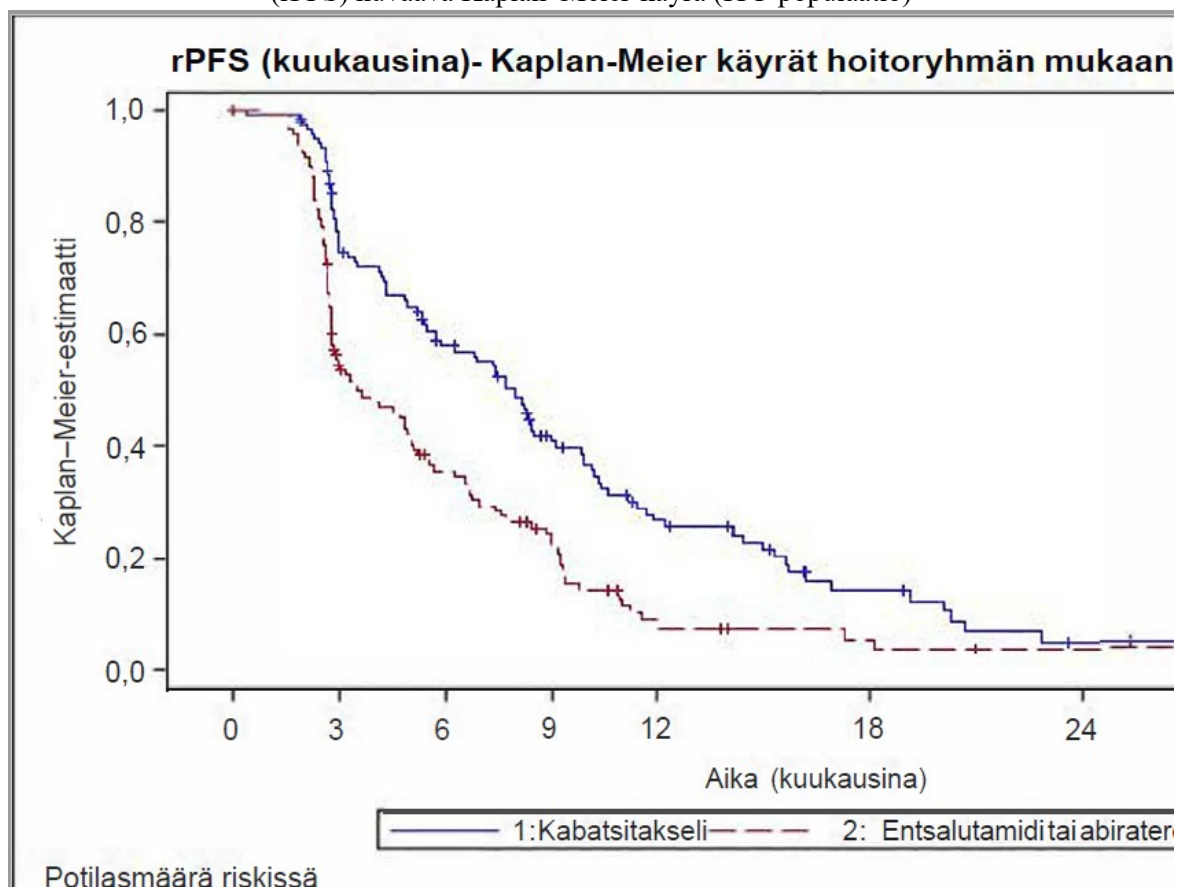
Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin: JEVTANA-valmistetta saaneilla rPFS oli merkitsevästi pidempi (8,0 kuukautta) kuin androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneilla (3,7 kuukautta), ja radiologisesti todennetun etenemisen riski oli 46 % pienempi kuin androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneilla (ks. taulukko 6 ja kuva 2).

Taulukko 6 – JEV TANA-hoidon teho CARD-tutkimuksessa metastastaattista, kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (Intent-to-treat-analyysi) – radiologisesti todennettu etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS)

	JEV TANA + prednisoni/prednisoloni + G-CSF n = 129	Androgeenireseptoriin vaikuttava hoito: abirateroni + prednisoni/prednisoloni tai entsalutamidi n = 126
Tapahtumien määrä tiedonkeruun päättymispäivänä (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
rPFS-ajan mediaani (kk) (95 % CI)	8,0 (5,7–9,2)	3,7 (2,8–5,1)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)		0,54 (0,40–0,73)
p-arvo ¹		< 0,0001

¹stratifioitu log rank -testi, merkitsevyyden kynnyksarvo = 0,05

Kuva 2 – Ensisijainen päätetapahtuma: Radiologisesti todennettua etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS) kuvaava Kaplan–Meier-käyrä (ITT-populaatio)



Poikkiviivat tarkoittavat, että tietoja on rajattu pois.

Suunniteltujen, lähtötilanteen mukaisiin stratifointitekijöihin perustuneiden rPFS-ajan alaryhmäanalyysien perusteella riskisuhteeksi saatiin 0,61 (95 % CI: 0,39–0,96) tutkittavilla, jotka olivat saaneet aiemmin androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa ennen dosetakselia, ja 0,48 (95 % CI: 0,32–0,70) potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa dosetakselin jälkeen.

JEVTANA oli tilastollisesti parempi kuin androgeenireseptoriin vaikuttavat vertailuvalmisteet kaikkien alfavirheeltä suojattujen keskeisten toissijaisten päätetapahtumien suhteen. Näitä olivat kokonaiselossaoloaika (13,6 kuukautta JEVTANA-ryhmässä vs. 11,0 kuukautta androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, HR 0,64, 95 % CI: 0,46–0,89; $p = 0,008$), etenemisvapaa elossaoloaika (4,4 kuukautta JEVTANA-ryhmässä vs. 2,7 kuukautta androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, HR 0,52; 95% CI: 0,40–0,68), vahvistettu PSA-vaste (36,3 % JEVTANA-ryhmässä vs. 14,3 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, $p = 0,0003$), ja paras kasvainvaste (36,5 % JEVTANA-ryhmässä vs. 11,5 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, $p = 0,0004$).

JEVTANA-valmisteen annoksella 25 mg/m² CARD-tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen TROPIC- ja PROSELICA-tutkimuksissa todetun kanssa (ks. kohta 4.8). Gradus ≥ 3 -asteen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 53,2 % JEVTANA-ryhmässä ja 46,0 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Gradus ≥ 3 -asteen vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 31,7 % JEVTANA-ryhmässä ja 37,1 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, jotka lopettivat tutkimushoidon kokonaan haittatapahtumien vuoksi, oli 19,8 % JEVTANA-ryhmässä ja 8,1 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, joilla ilmeni kuolemaan johtanut haittatapahtuma, oli 5,6 % JEVTANA-ryhmässä ja 10,5 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta 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 pediatria 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 pediatriisessa 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 plasmaan.

Biotransformaatio

Kabatsitakseli metaboloituu laajasti maksassa (> 95 %), lähinnä CYP3A-isoentsyymien kautta (80 - 90 %). Kabatsitakseli on pääasiallinen yhdiste plasmassa ihmisen verenkierron. 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 lääketeiden vaikutuksen 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 lääketeineen 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 farmakokinetiikkaan.

Pediatriset 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 $> 1, \leq 1,5 \times$ normaaliarvon yläraja (ULN) tai ASAT $> 1,5 \times$ ULN) tai kohtalaisen (kokonaisbilirubiini $> 1,5, \leq 3,0 \times$ 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 $> 3 \times$ 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 $30\text{-}50 \text{ ml/min}$) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $50\text{-}80 \text{ ml/min}$), 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, sappitiehäiden hyperplasiolla 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 mikrotomien määrän kasvua rottien *in vivo* – testissä. Nämä genotoksisuuslöydökset (jotka perustuvat

aneugeeniseen mekanismiin) ovat ominaisia yhdisteen farmakologiselle vaikutukselle (tubuliinin depolymerisaation estäminen).

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 lääkevalmisteen 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 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Avaamisen jälkeen

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

Liuotinlaimennuksen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä on osoitettu 1 tunnin ajan huoneenlämmössä (15 °C-30 °C). Mikrobiologiselta kannalta konsentraatti-liuotinseos 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 avaamisen ja 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 lääkevalmistetta. 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

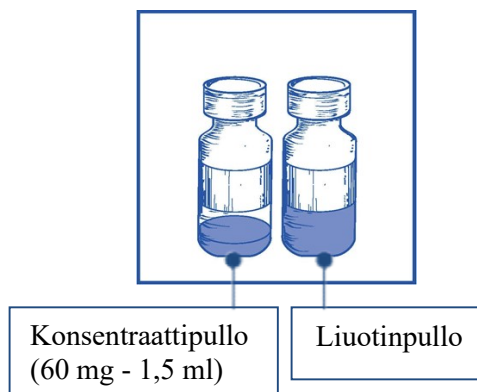
mukana toimitettu **KOKO** liuotinmäärä on käytetty laimennukseen, liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.

Seuraava kaksivaiheinen laimennus infuusioliuoksen valmistamista varten on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Vaihe 1: Ensimmäinen infuusiokonsentraattiliuoksen laimennus mukana toimitetulla liuottimella.

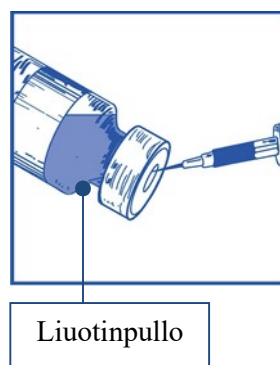
Vaihe 1.1

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



Vaihe 1.2

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

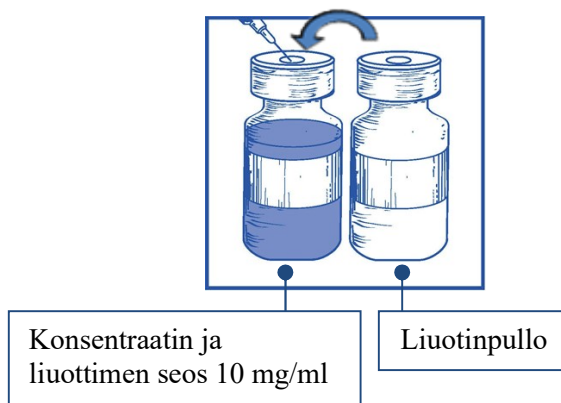


Vaihe 1.3

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

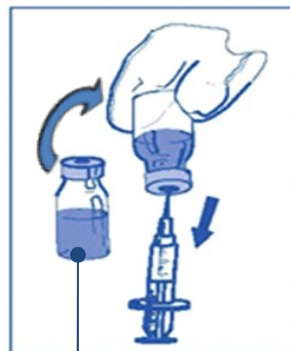
Tämä konsentraatin ja liuottimen seos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia (vähintään 6 ml käytettävää liuosta). Toinen laimennus on tehtävä välittömästi (1 tunnin sisällä) vaiheen 2 ohjeiden mukaisesti.

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 JEVANA-valmistetta vastaa 4,5 ml:aa konsentraatin ja liuottimen seosta, joka on valmistettu vaiheen 1 mukaisesti.



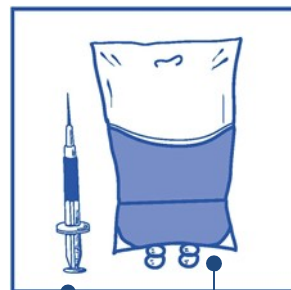
Konsentraatin ja liuottimen
seos 10 mg/ml

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.

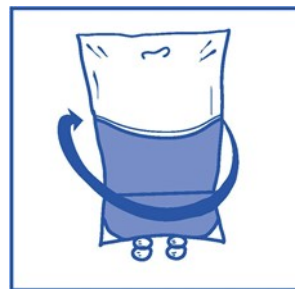


Tarvittava määrä
konsentraatin ja
liuottimen seosta

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/676/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. maaliskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. joulukuuta 2020

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

Lääkevalmisteiden 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

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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.
Yksi 1,5 ml:n injektiopullo sisältää 60 mg kabatsitakselia.
Konsentraattipullo (täyttö: 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) ja liuotinpullo (5,67 ml) sisältävät ylitäytön, joka korvaa liuottamisessa syntyvää nestehävikkiä. Ylitäytöllä varmistetaan, että kun **KOKO liuotinmäärä on käytetty ensimmäiseen laimennukseen**, kabatsitakselipitoisuus on 10 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöiset injektiopullot.

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
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 injektionesteisiin 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

Läkkeesi 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. JEV TANA-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 pistele, polttele 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 JEV TANA-hoidon, koska JEV TANA voi lisätä verenvuodon riskiä tai reikien muodostumista suolen seinämään.
- sinulla on munuaisongelmia.
- sinulla ilmenee ihon ja silmien keltaisuutta, virtsan tummumista, vaikeaa pahoinvointia tai oksentelua, sillä ne saattavat olla maksaongelmien merkkejä.
- 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 JEV TANA-annosta tai lopettaa hoidon.

Muut lääkevalmisteet ja JEV TANA

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 JEV TANA-valmisteen vaikutusta tai JEV TANA voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Näihin lääkkeisiin kuuluvat:

- ketokonatsoli, rifampisiini (infektioihin)
- karbamatsiini, 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 JEV TANA-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

JEV TANA-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

Käytä kondomia yhdynnän aikana, jos puoliso on raskaana tai hänen on mahdollista tulla raskaaksi. JEV TANA-valmistetta saattaa olla siemennesteessäsi ja se voi vaikuttaa sikiöön. Sinua neuvotaan pidättäytymään saattamasta naista raskaaksi hoidon aikana ja neljä kuukautta hoidon loppumisen jälkeen sekä hankkimaan neuvoja siemennesteen talteenottamisesta ennen hoidon aloittamista, sillä JEV TANA 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 lääkevalmiste sisältää 573 mg alkoholia (etanolia) per liuotinpullo. Alkoholimäärä yhdessä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 11 ml:aa olutta tai 5 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos sinulla on alkoholiriippuvuus, maksasairaus tai epilepsia.

3. Miten J EVTANA-valmistetta käytetään

Käyttöohjeet

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

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle J EVTANA-valmistetta.
- J EVTANA on valmistettava (laimennettava) ennen sen antoa. Tässä pakkausselosteessa on käytännön tietoa J EVTANA-valmisteen käsittelystä ja annostelusta lääkäreille, sairaanhoitajille ja farmaseuteille.
- J EVTANA 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 yleistä (voi ilmetä enintään 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 verihiutaleiden määrä (jonka seurauksena on kasvanut verenvuodon riski)
- ruokahalun väheneminen (anoreksia)
- vatsavaivat, kuten huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ummetus
- selkäkipu
- verta virtsassa
- väsymys, heikkous ja energianpuute.

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

- makuaistin muutokset
- hengenahdistus
- yskä
- vatsa-alueen kivut
- väliaikainen hiustenlähtö (useimmissa tapauksissa hiustenkasvu korjaantuu normaaliksi)
- nivelkipu
- virtsatietulehdus
- 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
- epämiellyttävä 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
- unettomuus
- sekavuus
- levottomuus
- epänormaalit tuntemukset, tunnottomuus tai kipu käsissä ja jaloissa
- tasapaino-ongelmat
- nopea tai epätasainen sydämen rytmi
- jalan tai keuhkon veritulppa
- ihon punastumisen tunne
- suun tai nielun kipu
- peräsuolen verenvuoto
- lihasvaivat, särky, heikkous tai kipu
- jalkojen tai säärien turvotus
- kylmänväreet
- kynsisairaus (kynsien värin muuttuminen; kynsiä saattaa irrota).

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

- matala veren kalium
- korvien soiminen

- ihon kuumotus
- ihon punaisuus
- 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. JEVTANA-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 JEVTANA-valmisteen säilytyksestä ja kestoajasta löytyy kohdasta "Käytännön tietoa lääkäreille ja terveydenhuollon ammattilaisille Jevtana-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 JEVTANA 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 injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”JEVTANA sisältää alkoholia”). 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 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 pakkauskoko

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

Konsentraatti on kirkas, keltainen tai ruskeankeltainen öljymäinen liuos.

Liuotin on kirkas ja väritön liuos.

Yksi pakkaus JEVTANA-valmistetta sisältää:

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

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

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
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

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

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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.

Kestoaika 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 -pullossa:

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.

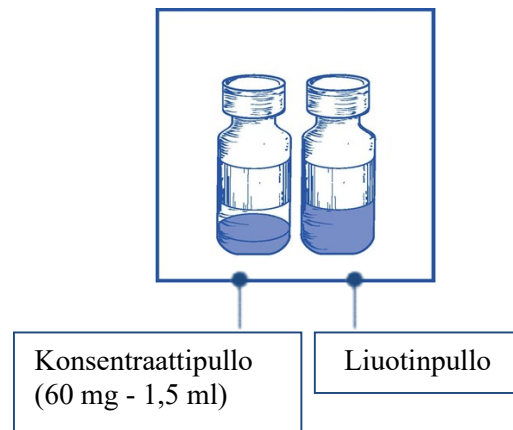
Huomaa: Sekä JEV TANA 60 mg/1,5 ml -valmisteen konsentraattipullo (täyttötilavuus 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) että liuotinpullo (täyttötilavuus 5,67 ml) sisältävät ylitäytön, joka korvaa valmistuksen aikana syntyvää nestehävikkiä. Tämä ylitäyttö varmistaa, että kun mukana toimitettu **KOKO** liuotinmäärä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

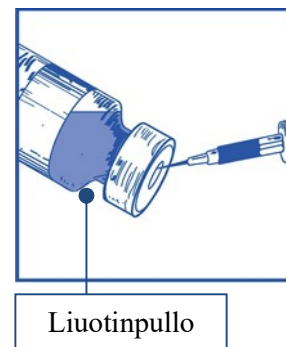
Vaihe 1.1

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.

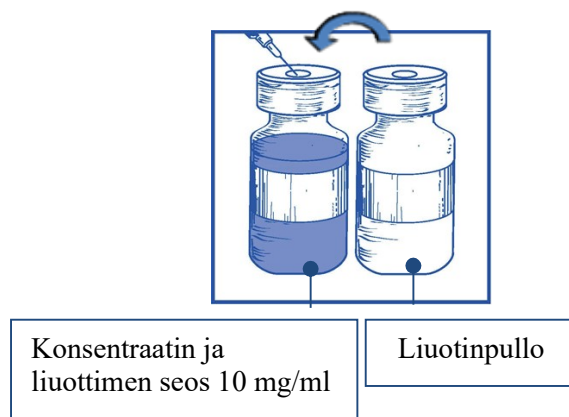


Vaihe 1.3

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 JEV TANA-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.

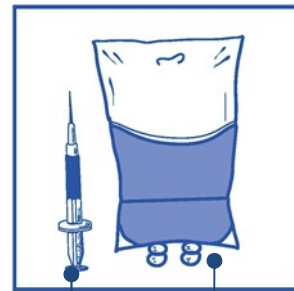


Konsentraatin ja liuottimen seos 10 mg/ml

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.

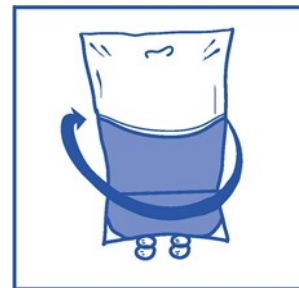


Tarvittava määrä
konsentraatin ja
liuottimen seosta

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 **Kestoaika 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 JEVANA-valmisteen valmistukseen tai annosteluun.