

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

JEVTANA 60 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 40 mg kabazitaksela.

Jedna bočica s 1,5 ml koncentrata (nominalni volumen) sadrži 60 mg kabazitaksela.

Nakon početnog razrjeđenja s cjelokupnom količinom otapala, jedan ml otopine sadrži 10 mg kabazitaksela.

Napomena: Obje bočice, bočica s lijekom JEVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrat (volumen punjenja: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) i bočica s otapalom (volumen punjenja: 5,67 ml) sadrže dodatnu količinu punjenja kako bi se nadoknadio gubitak tekućine tijekom pripreme. Dodatna količina osigurava da se nakon razrjeđenja **CJELOKUPNIM** sadržajem priloženog otapala postigne koncentracija pripremljene otopine od 10 mg/ml kabazitaksela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica otapala sadrži 573,3 mg 96%-tnog etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra, žuta do smečkastožuta uljna otopina.

Otapalo je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

JEVTANA je u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, koji su prethodno liječeni kemoterapijskim protokolom koji je sadržavao docetaksel (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

JEVTANA se smije primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksičnih lijekova i to isključivo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antitumorske kemoterapije. Prostorije i oprema za liječenje ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, kao što je hipotenzija i bronhospazam moraju biti dostupni (vidjeti dio 4.4).

Premedikacija

Radi smanjivanja rizika i težine reakcija preosjetljivosti, potrebno je primijeniti preporučenu premedikaciju najmanje 30 minuta prije svake primjene lijeka JEVTANA i to intravenskom primjenom sljedećih lijekova:

- antihistaminika (deksklorfeniramin 5 mg ili difenhidramin 25 mg ili ekvivalent),
- kortikosteroida (deksametazon 8 mg ili ekvivalent) i
- H₂ antagonista (ranitidin ili ekvivalent) (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se profilaksa antiemetikima koji se mogu davati peroralno ili intravenski, prema potrebi.

Tijekom cjelokupnog liječenja mora se osigurati primjerena hidracija bolesnika, kako bi se spriječile komplikacije poput zatajenja bubrega.

Doziranje

Preporučena doza lijeka JEV TANA iznosi 25 mg/m², primijenjeno u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna, u kombinaciji s 10 mg prednizona ili prednizolona koji se uzimaju peroralno svaki dan tijekom liječenja.

Prilagodbe doze

Dozu je potrebno prilagoditi ako se u bolesnika pojave sljedeće nuspojave (stupnjevi su određeni prema verziji 4,0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE):

Tablica 1. – Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava u bolesnika liječenih kabazitakselom

Nuspojave	Prilagodba doze
Produljena neutropenija stupnja ≥ 3 (dulje od 1 tjedna) unatoč odgovarajućoj terapiji koja uključuje G-CSF	Odgoditi liječenje dok broj neutrofila ne dosegne > 1500 stanica/mm ³ , a zatim smanjiti dozu kabazitaksela s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Febrilna neutropenija ili neutropenijska infekcija	Odgoditi liječenje do poboljšanja ili oporavka te dok broj neutrofila ne dosegne > 1500 stanica/mm ³ , a zatim smanjiti dozu kabazitaksela s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Proljev stupnja ≥ 3 ili kontinuirani proljev unatoč odgovarajućoj terapiji koja uključuje nadoknadu tekućine i elektrolita	Odgoditi liječenje do poboljšanja ili oporavka, a zatim smanjiti dozu kabazitaksela s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Periferna neuropatija stupnja ≥ 2	Odgoditi liječenje do poboljšanja, a zatim smanjiti dozu kabazitaksela s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .

Ako bolesnici i dalje imaju bilo koju od navedenih nuspojava pri dozi od 20 mg/m², može se razmotriti daljnje smanjenje doze na 15 mg/m² ili prekid primjene lijeka JEV TANA. Podaci o primjeni u bolesnika s dozom manjom od 20 mg/m² su ograničeni.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Kabazitaksel se ekstenzivno metabolizira u jetri. Kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin >1 do $\leq 1,5$ x iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) ili vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) $> 1,5$ x GGN), potrebno je smanjiti dozu kabazitaksela na 20 mg/m². Primjena kabazitaksela u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije treba se provoditi uz oprez i pažljivo praćenje sigurnosti.

Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin $>1,5$ do $\leq 3,0$ x GGN), najviša podnošljiva doza bila je 15 mg/m². Ako je liječenje predviđeno za bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, doza kabazitaksela ne smije prijeći 15 mg/m². Međutim, pri ovoj dozi dostupni su ograničeni podaci o djelotvornosti.

Kabazitaksel se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin >3 x GGN) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Kabazitaksel se minimalno izlučuje putem bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije kojima nije potrebna hemodijaliza. Bolesnike koji su u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina ($CL_{CR} < 15$ mL/min/1,73 m²), prema njihovom stanju i ograničenoj dostupnosti podataka treba liječiti uz oprez i pomno ih nadzirati tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Ne preporučuje se posebno prilagođavanje doze pri primjeni kabazitaksela u starijih bolesnika (vidjeti također dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Istodobna primjena drugih lijekova

Istodobnu primjenu drugih lijekova koji su snažni induktori ili snažni inhibitori CYP3A treba izbjegavati. Međutim, ako je bolesnicima potrebna istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A, treba razmotriti smanjenje doze kabazitaksela za 25% (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primjena lijeka JEVTANA u pedijatrijskoj populaciji.

Sigurnost i djelotvornost lijeka JEVTANA u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

JEVTANA se primjenjuje intravenski.

Za uputu o pripremi i primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

Ne smiju se koristiti PVC infuzijski spremnici niti poliuretanski infuzijski setovi.

JEVTANA se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na kabazitaksel, druge taksane, polisorbat 80 ili na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.
- Broj neutrofila < 1500 stanica/mm³.
- Teško oštećenje jetrene funkcije (ukupan bilirubin $> 3 \times$ GGN).
- Istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

U svih je bolesnika potrebno provesti premedikaciju prije početka primjene infuzije kabazitaksela (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno pomno nadzirati zbog mogućih reakcija preosjetljivosti, pogotovo tijekom prve i druge infuzije. Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti u roku od nekoliko minuta nakon početka primjene infuzije kabazitaksela te stoga treba imati dostupan prostor i opremu za liječenje hipotenzije i bronhospazma. Mogu nastupiti teške reakcije preosjetljivosti, koje uključuju generalizirani osip/eritem, hipotenziju i bronhospazam. Teške reakcije preosjetljivosti zahtijevaju trenutni prekid infuzije kabazitaksela i odgovarajuće liječenje. Bolesnici u kojih su se razvile teške reakcije preosjetljivosti ne smiju više primati terapiju lijekom JEVTANA (vidjeti dio 4.3).

Supresija koštane srži

Može doći do supresije koštane srži koja se očituje kao neutropenija, anemija, trombocitopenija ili pancitopenija (vidjeti „Rizik od neutropenije” i „Anemija“ u dijelu 4.4 ispod).

Rizik od neutropenije

Bolesnici koji se liječe kabazitakselom mogu profilaktički primiti G-CSF, sukladno smjernicama ASCO-a (*American Society of Clinical Oncology*) i/ili važećim smjernicama ustanove u kojoj se liječe, radi smanjenja rizika za nastanak ili radi liječenja neutropenijskih komplikacija (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Primarnu profilaksu G-CSF-om treba razmotriti u bolesnika s visoko rizičnim kliničkim značajkama (dob > 65 godina, loš funkcionalni status, prethodne epizode febrilne neutropenije, prethodno ekstenzivno zračenje, slaba ishranjenost ili drugi ozbiljni komorbiditeti) koje su predispozicija za povećane komplikacije uslijed produljene neutropenije. Dokazano je da primjena G-CSF-a smanjuje incidenciju i težinu neutropenije. Neutropenija je najčešća nuspojava kabazitaksela (vidjeti dio 4.8). Neophodno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku na tjednoj bazi tijekom 1. ciklusa i prije svakog sljedećeg ciklusa liječenja, kako bi se, ako je potrebno, dozu moglo prilagoditi.

Dozu je potrebno smanjiti u slučaju febrilne neutropenije ili produljene neutropenije prisutne usprkos odgovarajućem liječenju (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici se smiju ponovno liječiti tek kada se broj neutrofila vrati na razinu od ≥ 1500 stanica/mm³ (vidjeti dio 4.3).

Gastrointestinalni poremećaji

Simptomi poput boli i osjetljivosti u abdomenu, vrućice, dugotrajne konstipacije, proljeva, s neutropenijom ili bez nje, mogu biti rane manifestacije ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti te ih treba odmah procijeniti i liječiti. Možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti liječenje kabazitakselom.

Rizik od mučnine, povraćanja, proljeva i dehidracije

Ako bolesnici nakon primjene kabazitaksela dobiju proljev, mogu se liječiti uobičajenim lijekovima protiv proljeva. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za rehidraciju bolesnika. Proljev se može češće pojaviti u bolesnika u kojih je prethodno zračeno područje abdomena/zdjelice. Dehidracija je češća u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za rehidraciju bolesnika te pratiti i korigirati razine elektrolita u serumu, osobito kalija. U slučaju proljeva stupnja ≥ 3 možda će biti nužno odgoditi terapiju ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2). Ako se u bolesnika pojavi mučnina ili povraćanje, mogu se primijeniti uobičajeni antiemetici.

Rizik od ozbiljnih gastrointestinalnih reakcija

U bolesnika liječenih kabazitakselom prijavljeni su gastrointestinalno krvarenje i perforacija, ileus, kolitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez u liječenju bolesnika u kojih postoji najveći rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija: bolesnika s neutropenijom, starijih osoba, bolesnika koji istodobno primaju NSAIL-e, antitrombocitnu terapiju ili antikoagulanse te bolesnika koji u anamnezi imaju radioterapiju zdjelice ili bolest probavnog sustava, poput ulceracije i gastrointestinalnog krvarenja.

Periferna neuropatija

U bolesnika koji su primali kabazitaksel zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije, periferne senzorne neuropatije (npr. paraestezije, dizestezije) i periferne motoričke neuropatije. Bolesnicima koji se liječe kabazitakselom potrebno je napomenuti da obavijeste svog liječnika prije nastavka liječenja o pojavi simptoma neuropatije, kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost. Prije svake terapije liječnici trebaju procijeniti postojanje ili pogoršanje neuropatije. Liječenje je potrebno odgoditi do poboljšanja simptoma. U slučaju perzistentne periferne neuropatije stupnja ≥ 2 dozu kabazitaksela potrebno je smanjiti s 25 mg/m² na 20 mg/m² (vidjeti dio 4.2).

Anemija

Anemija je zabilježena u bolesnika koji su primali kabazitaksel (vidjeti dio 4.8). Potrebno je provjeriti hemoglobin i hematokrit prije početka liječenja kabazitakselom i ako bolesnici pokazuju znakove ili simptome anemije ili gubitka krvi. U bolesnika s vrijednošću hemoglobina <10 g/dl preporučuje se oprez te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere sukladno kliničkoj slici.

Rizik od zatajenja bubrega

Prijavljeni su slučajevi poremećaja bubrežne funkcije povezani sa sepsom, teškom dehidracijom zbog proljeva, povraćanjem i opstruktivnom uropatijom. Također su zabilježeni slučajevi zatajenja bubrega, uključujući one sa smrtnim ishodom. Pojave li se ovakvi poremećaji, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere s ciljem utvrđivanja njihovog uzroka te intenzivno liječiti bolesnike. Tijekom cjelokupnog liječenja kabazitakselom potrebno je osigurati primjerenu hidraciju. Bolesnicima je potrebno napomenuti da odmah prijave svaku značajnu promjenu u dnevnom volumenu urina. Razinu kreatinina u serumu potrebno je izmjeriti na početku liječenja, prilikom svake kontrole krvne slike te uvijek kada bolesnik prijavi promjenu u volumenu urina. Liječenje kabazitakselom potrebno je prekinuti u slučaju bilo kakvog pogoršanja bubrežne funkcije do zatajenja bubrega stupnja ≥ 3 prema CTCAE 4.0.

Respiratorni poremećaji

Prijavljene su intersticijska upala pluća/pneumonitis i intersticijska bolest pluća i mogu biti povezane sa smrtonosnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Ako se razviju novi ili se pogoršaju plućni simptomi, bolesnike treba pažljivo nadzirati, odmah pregledati i prikladno liječiti. Preporuča se prekid terapije kabazitakselom dok dijagnoza nije postavljena. Rano korištenje mjera suportivne skrbi može pomoći u poboljšanju stanja. Korist nastavka liječenja kabazitakselom mora se pažljivo procijeniti.

Rizik od srčanih aritmija

Prijavljeni su slučajevi srčanih aritmija, najčešće tahikardija i fibrilacija atriya (vidjeti dio 4.8).

Starije osobe

U starijih je osoba (≥ 65 godina) veća vjerojatnost razvoja određenih nuspojava, uključujući neutropeniju i febrilnu neutropeniju (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Liječenje lijekom JEVTANA je kontraindicirano za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin $> 3 \times$ GGN) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Dozu treba smanjiti kod bolesnika s blagim (ukupan bilirubin >1 do $\leq 1,5 \times$ GGN ili AST $>1,5 \times$ GGN) oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Interakcije

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A jer oni mogu povisiti koncentraciju kabazitaksela u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A, potrebno je pomno pratiti toksičnost te razmotriti smanjenje doze kabazitaksela (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A jer oni mogu sniziti koncentraciju kabazitaksela u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 573 mg alkohola (etanola) u jednoj bočici s otapalom. Količina u dozi ovog lijeka odgovara količini manjoj od 11 ml piva ili 5 ml vina. Mala količina alkohola pristuna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak. Međutim, potrebno je poduzeti posebne mjere opreza u visoko rizičnim skupinama bolesnika, kao što su bolesnici s bolešću jetre, epilepsijom te bolesnici s alkoholizmom u anamnezi.

Mjere kontracepcije

Muškarci bi trebali koristiti mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja kabazitakselom (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se kabazitaksel većinom metabolizira pomoću CYP3A (80% do 90%) (vidjeti dio 5.2).

Inhibitori CYP3A

Ponovljena primjena snažnog inhibitora CYP3A, ketokonazola, (400 mg jednom na dan) rezultirala je smanjenjem klirensa kabazitaksela za 20%, što odgovara povećanju AUC-a za 25%. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, vorikonazol), jer može doći do povećanja koncentracije kabazitaksela u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena s aprepitantom, umjerenim inhibitorom CYP3A, nije utjecala na klirens kabazitaksela

Induktori CYP3A

Ponovljena primjena snažnog induktora CYP3A, rifampina, (600 mg jednom na dan) rezultirala je povećanjem klirensa kabazitaksela za 21%, što odgovara smanjenju AUC-a za 17%. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) jer može doći do smanjenja koncentracije kabazitaksela u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Osim toga, bolesnici ne bi smjeli uzimati gospinu travu.

OATP1B1

U uvjetima *in vitro* pokazalo se da kabazitaksel također inhibira transportne proteine polipeptida koji transportiraju organske anione - OATP1B1. Moguć je rizik od interakcije sa supstratima OATP1B1 (npr. statinima, valsartanom, repaglinidom), naročito za vrijeme trajanja infuzije (1 sat) i do 20 minuta nakon završetka infuzije. Preporučuje se primijeniti supstrate OATP1B1 12 sati prije početka infuzije ili najmanje 3 sata nakon završetka infuzije.

Cijepljenje

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika čiji je imunološki sustav kompromitiran primjenom kemoterapeutika može rezultirati teškim ili smrtonosnim infekcijama. U bolesnika koji primaju kabazitaksel potrebno je izbjegavati cijepljenje živim atenuiranim cjepivom. Mogu se primjenjivati mrtva ili inaktivirana cjepiva, no odgovor na takva cjepiva može biti slabiji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Mjere kontracepcije

Zbog genotoksičnog rizika kabazitaksela (vidjeti dio 5.3), muškarci bi trebali koristiti djelotvornu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja kabazitakselom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni kabazitaksela u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost u dozama toksičnim za ženku (vidjeti dio 5.3) kao i činjenicu da kabazitaksel prolazi placentalnu barijeru (vidjeti dio 5.3). Kao i drugi citostatici, kabazitaksel može oštetiti fetus kad se daje trudnicama.

Kabazitaksel nije indiciran za primjenu u žena.

Dojenje

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se kabazitaksel i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Istraživanja na životinjama pokazala su da kabazitaksel utječe na reproduktivni sustav u mužjaka štakora i pasa, bez funkcionalnog učinka na plodnost (vidjeti dio 5.3). Bez obzira na to, a uzimajući u obzir farmakološku aktivnost taksana, njihov genotoksičan potencijal aneugenim mehanizmom djelovanja i učinak nekoliko tvari iz te skupine na plodnost tijekom istraživanja na životinjama, ne može se isključiti učinak na plodnost muškaraca.

Muškarcima koji se liječe kabazitakselom preporučuje se da prije liječenja potraže savjet o pohrani sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kabazitaksel ima umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može uzrokovati umor i omaglicu. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako tijekom liječenja iskuse te nuspojave.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lijeka JEVTANA u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocijenjena je u 3 randomizirana, otvorena, kontrolirana klinička ispitivanja (TROPIC, PROSELICA i CARD) na ukupno 1092 bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju liječenih kabazitakselom u dozi od 25 mg/m² jedanput svaka 3 tjedna. Medijan liječenja kabazitakselom iznosio je 6 do 7 ciklusa.

Incidencije iz objedinjene analize ova 3 klinička ispitivanja prikazane su ispod te u tabličnom prikazu.

Najčešće nuspojave svih stupnjeva težine bile su anemija (99,0%), leukopenija (93,0%), neutropenija (87,9%), trombocitopenija (41,1%), proljev (42,1%), umor (25,0%) i astenija (15,4%). Najčešće nuspojave stupnja ≥ 3 koje su se javile u najmanje 5% bolesnika bile su neutropenija (73,1%), leukopenija (59,5%), anemija (12,0%), febrilna neutropenija (8,0%) i proljev (4,7%).

Liječenje je prekinuto zbog razvoja nuspojava sa sličnim učestalostima u sva 3 klinička ispitivanja (18,3% u ispitivanju TROPIC, 19,5% u ispitivanju PROSELICA i 19,8% u ispitivanju CARD) u bolesnika koji su primali kabazitaksel. Najčešće nuspojave ($> 1,0\%$) koje su uzrokovale prekid liječenja kabazitakselom bile su hematurija, umor i neutropenija.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u Tablici 2 navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od najozbiljnije prema manje ozbiljnim. Intenzitet nuspojava ocijenjen je prema CTCAE 4,0 (stupanj $\geq 3 = G \geq 3$). Kategorije učestalosti se temelje na nuspojavama svih stupnjeva i definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave i hematološka odstupanja prijavljeni za kabazitaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom iz objedinjene analize (n=1092)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi n (%)			Stupanj ≥ 3 n (%)
		Vrlo često	Često	Manje često	
Infekcije i infestacije	neutropenijska infekcija/sepsa*		48 (4,4)		42 (3,8)
	septički šok			10 (0,9)	10 (0,9)
	sepsa		13 (1,2)		13 (1,2)
	celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	infekcija mokraćnih putova		103 (9,4)		19 (1,7)
	gripa		22 (2,0)		0
	cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	infekcija gornjih dišnih putova		23 (2,1)		0
	herpes zoster		14 (1,3)		0
	kandidijaza		11 (1,0)		1 ($<0,1$)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	anemija ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	leukopenija ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	trombocitopenija ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	febrilna neutropenija		87 (8,0)		87 (8,0)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi n (%)			Stupanj ≥ 3 n (%)
		Vrlo često	Često	Manje često	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost			7 (0,6)	0
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	192 (17,6)			11 (1,0)
	dehidracija		27 (2,5)		11 (1,0)
	hiperglikemija		11 (1,0)		7 (0,6)
	hipokalijemija			8 (0,7)	2 (0,2)
Psihijatrijski poremećaji	nesanica		45 (4,1)		0
	anksioznost		13 (1,2)		0
	smetenost		12 (1,1)		2 (0,2)
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija		64 (5,9)		0
	poremećaj okusa		56 (5,1)		0
	periferna neuropatija		40 (3,7)		2 (0,2)
	periferna senzorna neuropatija		89 (8,2)		6 (0,5)
	polineuropatija			9 (0,8)	2 (0,2)
	parestezije		46 (4,2)		0
	hipoestezija		18 (1,6)		1 (<0,1)
	omaglica		63 (5,8)		0
	glavobolja		56 (5,1)		1 (<0,1)
	letargija		15 (1,4)		1 (<0,1)
	ishijalgija			9 (0,8)	1 (<0,1)
Poremećaji oka	konjuktivitis		11 (1,0)		0
	pojačano suzenje		22 (2,0)		0
Poremećaji uha i labirinta	tinitus			7 (0,6)	0
	vertoglavica		15 (1,4)		1 (<0,1)
Srčani poremećaji*	fibrilacija atrija		14 (1,3)		5 (0,5)
	tahikardija		11 (1,0)		1 (<0,1)
Krvožilni poremećaji	hipotenzija		38 (3,5)		5 (0,5)
	duboka venska tromboza		12 (1,1)		9 (0,8)
	hipertenzija		29 (2,7)		12 (1,1)
	ortostatska hipotenzija			6 (0,5)	1 (<0,1)
	valunzi		23 (2,1)		1 (<0,1)
	crvenilo praćeno osjećajem vrućine			9 (0,8)	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja		97 (8,9)		9 (0,8)
	kašalj		79 (7,2)		0
	orofaringealna bol		26 (2,4)		1 (<0,1)
	pneumonija		26 (2,4)		16 (1,5)
	plućna embolija		30 (2,7)		23 (2,1)
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	460 (42,1)			51 (4,7)
	mučnina	347 (31,8)			14 (1,3)
	povraćanje	207 (19,0)			14 (1,3)
	konstipacija	202 (18,5)			8 (0,7)
	bol u abdomenu		105 (9,6)		15 (1,4)
	dispepsija		53 (4,9)		0
	bol u gornjem dijelu abdomena		46 (4,2)		1 (<0,1)
	hemoroidi		22 (2,0)		0

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi n (%)			Stupanj ≥ 3 n (%)
		Vrlo često	Često	Manje često	
	gastroezofagealna refluksna bolest		26 (2,4)		1 (<0,1)
	rektalno krvarenje		14 (1,3)		4 (0,4)
	suhoća usta		19 (1,7)		2 (0,2)
	distenzija abdomena		14 (1,3)		1 (<0,1)
	stomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	gastritis			10 (0,9)	0
	kolitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	gastrointestinalna perforacija			3 (0,3)	1 (<0,1)
	gastrointestinalno krvarenje			2 (0,2)	1 (<0,1)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija		80 (7,3)		0
	suha koža		23 (2,1)		0
	eritem			8 (0,7)	0
	poremećaj noktiju		18 (1,6)		0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	166 (15,2)			24 (2,2)
	artralgija		88 (8,1)		9 (0,8)
	bol u ekstremitetima		76 (7,0)		9 (0,8)
	mišićni spazmi		51 (4,7)		0
	mijalgija		40 (3,7)		2 (0,2)
	mišićno-koštana bol u prsnom košu		34 (3,1)		3 (0,3)
	mišićna slabost		31 (2,8)		1 (0,2)
	bol u slabinama		17 (1,6)		5 (0,5)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	akutno zatajenje bubrega		21 (1,9)		14 (1,3)
	zatajenje bubrega			8 (0,7)	6 (0,5)
	dizurija		52 (4,8)		0
	bubrežne kolike		14 (1,3)		2 (0,2)
	hematurija	205 (18,8)			33 (3,0)
	polakizurija		26 (2,4)		2 (0,2)
	hidronefroza		25 (2,3)		13 (1,2)
	retencija urina		36 (3,3)		4 (0,4)
	inkontinencija urina		22 (2,0)		0
	opstrukcija uretera			8 (0,7)	6 (0,5)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol u zdjelici		20 (1,8)		5 (0,5)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi n (%)			Stupanj ≥ 3 n (%)
		Vrlo često	Često	Manje često	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	333 (30,5)			42 (3,8)
	astenija	227 (20,8)			32 (2,9)
	pireksija		90 (8,2)		5 (0,5)
	periferni edem		96 (8,8)		2 (0,2)
	upala sluznice		23 (2,1)		1 (<0,1)
	bol		36 (3,3)		7 (0,6)
	bol u prsištu		11 (1,0)		2 (0,2)
	edem			8 (0,7)	1 (<0,1)
	zimica		12 (1,1)		0
	slabost		21 (1,9)		0
Pretrage	gubitak težine		81 (7,4)		0
	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze		13 (1,2)		1 (<0,1)
	povišene vrijednosti transaminaza			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a na temelju laboratorijskih vrijednosti

* vidjeti opširnije u daljnjem tekstu

Opis izdvojenih nuspojava

Neutropenija i povezani klinički događaji

Pokazalo se da primjena G-CSF-a smanjuje incidenciju i težinu neutropenije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Incidencija neutropenije stupnja ≥ 3 prema laboratorijskim nalazima razlikovala se ovisno o primjeni G-CSF-a od 44,7% do 76,7% s najnižom prijavljenom incidencijom kada je korištena profilaksa G-CSF-om. Slično tome, incidencija febrilne neutropenije stupnja ≥ 3 kretala se u rasponu od 3,2% do 8,6%.

Komplikacije neutropenije (uključujući febrilnu neutropeniju, neutropenijsku infekciju/sepsu i neutropenijski kolitis), koje su u nekim slučajevima rezultirale smrtnim ishodom, prijavljene su 4,0% bolesnika kada je korištena primarna profilaksa G-CSF-om, a kada ona nije korištena u 12,8% bolesnika.

Srčani poremećaji i aritmije

U objedinjenoj analizi, srčani su događaji prijavljeni u 5,5% bolesnika od kojih je 1,1% imalo srčanu aritmiju stupnja ≥ 3 . Incidencija tahikardije u bolesnika liječenih kabazitakselom iznosila je 1,0%, od kojih je manje od 0,1% bilo stupnja ≥ 3 . Incidencija fibrilacije atrijske iznosila je 1,3%. Slučajevi zatajenja srca zabilježeni su u 2 bolesnika (0,2%), od kojih je jedan rezultirao smrtnim ishodom. Smrtonosna ventrikularna fibrilacija prijavljena je u 1 bolesnika (0,3%), a srčani zastoj u 3 bolesnika (0,5%). Prema mišljenju ispitivača, niti jedan slučaj nije bio povezan s primjenom lijeka.

Hematurija

U objedinjenoj analizi, učestalost hematurije svih stupnjeva bila je 18,8% pri dozi od 25 mg/m² (vidjeti dio 5.1). Kada su zabilježeni, ometajući uzroci kao što su progresija bolesti, instrumentarij, infekcija ili terapija antikoagulantima/NSAIL lijekovima/acetilsalicilatnom kiselinom utvrđeni su u gotovo polovici slučajeva.

Ostala laboratorijska odstupanja

U objedinjenoj analizi, na temelju odstupanja laboratorijskih vrijednosti, incidencija anemije stupnja ≥ 3 iznosila je 12,0%, incidencija povišenih vrijednosti AST-a 1,3%, incidencija povišenih vrijednosti ALT-a 1,0%, a incidencija povišenih vrijednosti bilirubina 0,5%.

Poremećaji probavnog sustava

Primijećeni su kolitis (uključujući enterokolitis i neutropenijski enterokolitis) i gastritis. Prijavljeni su i gastrointestinalno krvarenje, gastrointestinalna perforacija i ileus (opstrukcija crijeva) (vidjeti dio 4.4).

Respiratorni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi intersticijske upale pluća/pneumonitisa i intersticijske bolesti pluća, ponekad smrtonosni, s nepoznatom učestalošću (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često su prijavljeni slučajevi cistitisa zbog fenomena odzivne radijacijske upalne reakcije (engl. *radiation recall*), uključujući i hemoragični cistitis.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 4.2.

Ostale posebne populacije

Starije osobe

Od 1092 bolesnika liječenih s 25 mg/m² kabazitaksela u ispitivanjima karcinoma prostate, 755 bolesnika je bilo u dobi od 65 ili više godina, uključujući 238 bolesnika starijih od 75 godina. Sljedeće nehematološke nuspojave prijavljene su s učestalošću koja je bila $\geq 5\%$ veća u bolesnika u dobi od 65 ili više godina nego u mlađih bolesnika: umor (33,5% u odnosu na 23,7%), astenija (23,7% u odnosu na 14,2%), konstipacija (20,4% u odnosu na 14,2%) i dispneja (10,3% u odnosu na 5,6%). Neutropenija (90,9% u odnosu na 81,2%) i trombocitopenija (48,8% u odnosu na 36,1%) bile su također 5% više u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u usporedbi s mlađim bolesnicima. Neutropenija stupnja ≥ 3 i febrilna neutropenija prijavljene su s najvećim stopama razlike među objema dobnim skupinama (14%, odnosno 4% više u bolesnika u dobi ≥ 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi < 65 godina) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog antidota za kabazitaksel. Očekivane komplikacije predoziranja mogle bi uključivati pogoršanje nuspojava kao što su supresija koštane srži i gastrointestinalni poremećaji.

U slučaju predoziranja bolesnika je potrebno zadržati na specijaliziranom odjelu i pomno nadzirati. Bolesnici moraju primiti terapiju G-CSF-om što prije nakon utvrđenog predoziranja. Potrebno je poduzeti i drugo simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastična sredstva, taksani; ATK oznaka: L01CD04

Mehanizam djelovanja

Kabazitaksel je antineoplastično sredstvo koje djeluje tako što razara mikrotubularne mreže u stanicama. Kabazitaksel se veže na tubulin i potiče spajanje tubulina u mikrotubule, uz istodobno inhibiranje njihova razdvajanja. To dovodi do stabilizacije mikrotubula, što za posljedicu ima inhibiciju mitotičkih i interfaznih staničnih funkcija.

Farmakodinamički učinci

Kabazitaksel je pokazao širok spektar antitumorskog djelovanja protiv uznapredovalih ljudskih tumora presađenih u miševe. Kabazitaksel je aktivan u tumorima osjetljivima na docetaksel. Osim toga, kabazitaksel je pokazao aktivnost u tumorskim modelima neosjetljivim na kemoterapiju koja uključuje docetaksel.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka J EVTANA u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom procijenjena je u randomiziranom, otvorenom, međunarodnom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III (EFC6193 ispitivanje) u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, koji su prethodno liječeni kemoterapijskim protokolom koji je uključivao docetaksel.

Primarni ishod djelotvornosti studije bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarni ishodi uključivali su preživljenje bez progresije bolesti [(engl. *progression-free survival*, PFS) definirano kao vrijeme od randomizacije do progresije tumora, progresije PSA (od engl. *prostatic specific antigen* - prostata specifični antigen), progresije boli ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god se dogodilo prvo], stopa tumorskog odgovora na temelju kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST), progresiju PSA (definiranu kao povišenje od $\geq 25\%$ u bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju ili povišenje od $> 50\%$ u bolesnika koji su odgovorili na terapiju), učinak na razinu PSA (sniženje razine PSA u serumu od najmanje 50%), progresiju boli [ocijenjenu pomoću ljestvice intenziteta trenutne boli (engl. *present pain intensity*, PPI) iz McGill-Melzackovog upitnika te analgetske ljestvice (engl. *analgesic score*, AS)] i učinak liječenja na bol (definiran kao smanjenje za više od 2 boda u odnosu na početni medijan PPI-a bez istodobnog povećanja AS-a ili smanjenje primjene analgetika za $\geq 50\%$ u odnosu na prosječan početni AS, bez istodobnog pojačanja boli).

Ukupno je randomizirano 755 bolesnika koji su primali ili lijek J EVTANA u dozi od 25 mg/m² intravenski svaka 3 tjedna do najviše 10 ciklusa, uz prednizon ili prednizolon u peroralnoj dozi od 10 mg na dan (n=378), ili mitoksantron 12 mg/m² intravenski svaka 3 tjedna do najviše 10 ciklusa, uz prednizon ili prednizolon u peroralnoj dozi od 10 mg na dan (n=377).

U navedeno su ispitivanje bili uključeni bolesnici stariji od 18 godina s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju mjerljivim prema RECIST kriterijima ili s nemjerljivom bolešću uz rastuće razine PSA ili pojavu novih lezija te s ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom od 0 do 2. Bolesnici su morali imati broj neutrofila $> 1500/\text{mm}^3$, broj trombocita $> 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobin $> 10\text{ g/dl}$, kreatinin $< 1,5 \times \text{GGN}$, ukupni bilirubin $< 1 \times \text{GGN}$ te AST i ALT $< 1,5 \times \text{GGN}$.

Bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi, bolesnici koji su preboljeli infarkt miokarda u prethodnih 6 mjeseci te bolesnici s nekontroliranim srčanim aritmijama, anginom pektoris i/ili hipertenzijom nisu bili uključeni u ispitivanje.

Demografska obilježja, uključujući dob, rasu i ECOG status (0 do 2) bila su ujednačena među terapijskim skupinama. U skupini koja je primala lijek J EVTANA prosječna je dob bila 68 godina (raspon od 46 do 92), a rasna distribucija sljedeća: 83,9% bijelci, 6,9% Azijati, 5,3% crnci i 4% ostali.

Medijan broja ciklusa bio je 6 u skupini koja je primala lijek J EVTANA, a 4 u skupini koja je primala mitoksantron. Udio bolesnika u ispitivanju koji su završili liječenje (10 ciklusa) iznosio je 29,4% u skupini liječenoj lijekom J EVTANA te 13,5% u usporednoj skupini.

Ukupno preživljenje bilo je značajno dulje u skupini koja je primala lijek J EVTANA u usporedbi sa skupinom koja je primala mitoksantron (15,1 mjesec u odnosu na 12,7 mjeseci), uz 30%-tno smanjenje rizika od smrti u usporedbi s mitoksantronom (vidjeti Tablicu 3. i Sliku 1.).

Podskupina od 59 bolesnika prethodno je primila kumulativnu dozu docetaksela od $< 225\text{ mg/m}^2$ (29 bolesnika u skupini koja je primala lijek J EVTANA i 30 bolesnika u skupini koja je primala

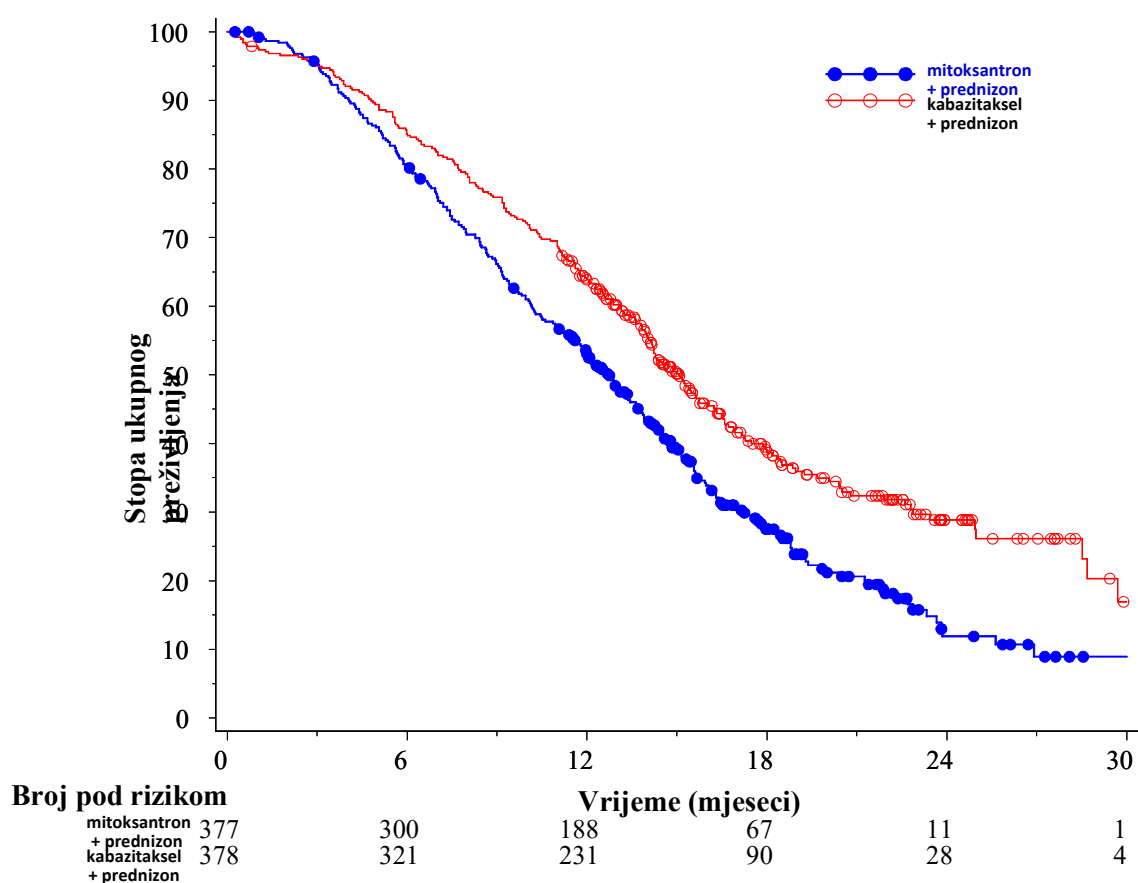
mitoksantron). Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju u toj skupini bolesnika (HR (95% CI): 0,96 (0,49-1,86)).

Tablica 3. Djelotvornost lijeka JEVTANA u EFC6193 ispitivanju u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju

	JEVTANA + prednizon n=378	mitoksantron + prednizon n=377
Ukupno preživljenje		
broj umrlih bolesnika (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Omjer hazarda (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-vrijednost	< 0,0001	

¹ HR (engl. *Hazard ratio*) procijenjen pomoću Coxovog modela; omjer hazarda manji od 1 govori u korist lijeka JEVTANA

Slika 1: Kaplan Meierove krivulje ukupnog preživljenja (EFC6193)



U skupini koja je primala lijek JEVTANA je u odnosu na skupinu koja je primala mitoksantron zabilježeno poboljšanje u preživljenju bez progresije bolesti (PFS) i to 2,8 (2,4-3,0) mjeseci u odnosu na 1,4 (1,4-1,7) mjeseca, HR (95% CI): 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Zabilježena je značajno veća stopa tumorskog odgovora od 14,4% (95% CI: 9,6-19,3) u bolesnika liječenih lijekom JEVTANA u odnosu na 4,4% (95% CI: 1,6-7,2) u bolesnika u skupini koja je primala mitoksantron, $p = 0,0005$.

Sekundarne mjere ishoda s obzirom na PSA bile su pozitivne u skupini koja je primala lijek JEVTANA. Medijan progresije PSA iznosio je 6,4 mjeseci (95% CI: 5,1-7,3) u bolesnika u skupini liječenoj lijekom JEVTANA u usporedbi s 3,1 mjesecom (95% CI: 2,2-4,4) u skupini koja je primala

mitoksantron, HR: 0,75 mjeseci (95% CI: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Učinak na razinu PSA iznosio je 39,2% u bolesnika liječenih lijekom JEVTANA (95% CI: 33,9-44,5) u odnosu na 17,8% u bolesnika liječenih mitoksantronom (95% CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Među liječenim skupinama bolesnika nisu zabilježene statističke razlike u progresiji boli i učinku liječenja na bol.

U multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju neinferiornosti faze III (EFC11785 ispitivanje), 1200 bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, prethodno liječenih kemoterapijskim protokolom koji je uključivao docetaksel, randomizirani su tako da primaju kabazitaksel u dozi od 25 mg/m² ($n = 602$) ili u dozi od 20 mg/m² ($n = 598$). Ukupno preživljenje bilo je primarni ishod djelotvornosti.

Ispitivanje je zadovoljilo svoj primarni cilj pokazujući neinferiornost kabazitaksela u dozi od 20 mg/m² u usporedbi s dozom od 25 mg/m² (vidjeti tablicu 4). Statistički značajno veći postotak ($p < 0,001$) bolesnika u skupini s 25 mg/m² (42,9%) pokazao je učinak na razinu PSA u usporedbi sa skupinom s 20 mg/m² (29,5%). Statistički značajno veći rizik od progresije PSA opažen je u bolesnika s dozom od 20 mg/m² s obzirom na bolesnike s dozom od 25 mg/m² (HR 1,195; 95% CI: 1,025 do 1,393). Nije bilo druge statistički značajne razlike s obzirom na druge sekundarne mjere ishoda (preživljenje bez progresije bolesti, učinak liječenja na tumor i bol, progresija tumora i boli te četiri FACT-P (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) podkategorije.

Tablica 1. Ukupno preživljenje u EFC11785 ispitivanju u skupini s 25 mg/m² kabazitaksela naspram skupine s 20 mg/m² kabazitaksela (analiza podataka populacije predviđene za liječenje) – Primarna mjera ishoda djelotvornosti

	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Ukupno preživljenje		
Broj smrti, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Medijan preživljenja (95% CI) (mjeseci)	13,4 (12,19 do 14,88)	14,5 (13,47 do 15,28)
Omjer hazarda ^a		
naspram CBZ25+PRED	1,024	-
jednostrano 98,89% UCI	1,184	-
jednostrano 95% LCI	0,922	-

CBZ20=20 mg/m² kabazitaksela, CBZ25=25 mg/m² kabazitaksela, PRED=prednizon/prednizolon
CI=interval pouzdanosti, LCI (engl. *lower bound of the confidence interval*) = donja granica intervala pouzdanosti, UCI (engl. *upper bound of the confidence interval*) = gornja granica intervala pouzdanosti

^a Omjer hazarda procijenjen je koristeći Coxov model regresije proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 ukazuje na niži rizik kabazitaksela u dozi od 20 mg/m² s obzirom na dozu od 25 mg/m².

Sigurnosni profil 25 mg/m² kabazitaksela zabilježen u ispitivanju EFC11785 bio je kvalitativno i kvantitativno sličan onom zabilježenom u EFC6193 ispitivanju. EFC11785 ispitivanje pokazalo je bolji sigurnosni profil za 20 mg/m² kabazitaksela.

Tablica 5 - Sažetak sigurnosnih podataka u skupini s 25 mg/m² kabazitaksela naspram skupine s 20 mg/m² kabazitaksela u EFC11785 ispitivanju

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Medijan broja ciklusa/ medijan trajanja liječenja	6/ 18 tjedana	7/ 21 tjedana

Broj bolesnika sa smanjenjem doze n (%)	Od 20 do 15 mg/m ² : 58 (10,0%) Od 15 do 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	Od 25 do 20 mg/m ² : 128 (21,5%) Od 20 do 15 mg/m ² : 19 (3,2%) Od 15 do 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
---	--	--

Nuspojave svih stupnjeva^a (%)

Proljev	30,7	39,8
Mučnina	24,5	32,1
Umor	24,7	27,1
Hematurija	14,1	20,8
Astenija	15,3	19,7
Smanjeni apetit	13,1	18,5
Povraćanje	14,5	18,2
Konstipacija	17,6	18,0
Bol u leđima	11,0	13,9
Klinička neutropenija	3,1	10,9
Infekcija urinarnog trakta	6,9	10,8
Periferna senzorna neuropatija	6,6	10,6
Disgeuzija	7,1	10,6

Nuspojave stupnja $\geq 3^b$ (%)

Klinička neutropenija	2,4	9,6
Febrilna neutropenija	2,1	9,2

Hematološka odstupanja^c (%)

Neutropenija stupnja ≥ 3	41,8	73,3
Anemija stupnja ≥ 3	9,9	13,7
Trombocitopenija stupnja ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20= 20 mg/m² kabazitaksela, CBZ25= 25 mg/m² kabazitaksela, PRED=prednizon/prednizolon

a Nuspojave svih stupnjeva s incidencijom većom od 10%

b Nuspojave stupnja ≥ 3 s incidencijom većom od 5%

c Temeljeno na laboratorijskim vrijednostima

U prospektivnom, multinacionalnom, randomiziranom, aktivno kontroliranom i otvorenom kliničkom ispitivanju faze IV (ispitivanje LPS14201/CARD) 255 bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC), prethodno liječenih kemoterapijskim protokolom koji je uključivao docetaksel i lijekom koji cilja androgeni receptor (abirateron ili enzalutamid, s progresijom bolesti unutar 12 mjeseci od početka liječenja) u bilo kojem redoslijedu, randomizirani su tako da primaju ili lijek JEVTANA u dozi od 25 mg/m² svaka 3 tjedna + prednizon/prednizolon 10 mg dnevno (n=129) ili lijekove koji ciljaju androgeni receptor (abirateron 1000 mg jednom dnevno + prednizon/prednizolon 5 mg dva puta dnevno ili enzalutamid 160 mg jednom dnevno) (n=126). Preživljenje bez radiografske progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS), definirano kriterijima PCWG2 (engl. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*), bilo je primarna mjera ishoda.

Sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupno preživljenje, preživljenje bez progresije bolesti, učinak na razinu PSA i tumorski odgovor.

Demografska obilježja i značajke bolesti bile su ujednačene među liječenim skupinama. Na početku ispitivanja ukupan medijan dobi iznosio je 70 godina, 95% bolesnika imalo je ECOG status od 0 do 1, a medijan Gleasonova zbroja iznosio je 8. Šezdeset jedan posto (61%) bolesnika prethodno je liječeno lijekom koji cilja androgeni receptor, nakon liječenja docetakselom.

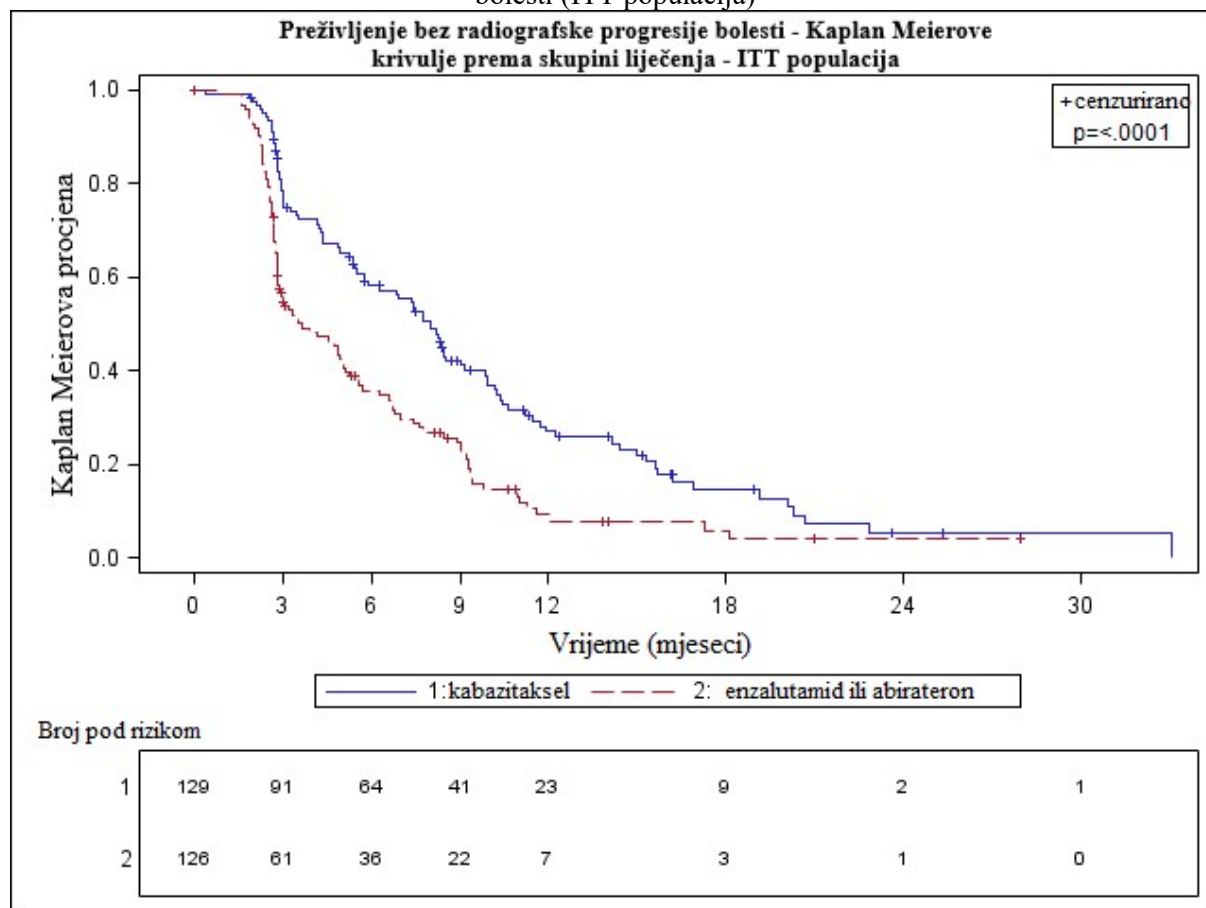
Ispitivanje je zadovoljilo svoju primarnu mjeru ishoda: preživljenje bez radiografske progresije bolesti bilo je značajno dulje kod primjene lijeka JEVTANA nego kod primjene lijeka koji cilja androgeni receptor (8,0 mjeseci u odnosu na 3,7 mjeseci), uz smanjenje rizika od radiografske progresije za 46% u usporedbi s lijekom koji cilja androgeni receptor (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 2).

Tablica 6 - Djelotvornost lijeka JEVTANA u ispitivanju CARD u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju (analiza populacije predviđene za liječenje) – preživljenje bez radiografske progresije bolesti (rPFS)

	JEVTANA + prednizon/prednizonol + G-CSF n=129	Lijek koji cilja androgeni receptor: abirateron + prednizon/prednizonol ili enzalutamid n=126
Broj događaja na datum završetka prikupljanja podataka (<i>cut-off date</i>) (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Medijan rPFS-a (mjeseci) (95% CI)	8,0 (5,7 do 9,2)	3,7 (2,8 do 5,1)
Omjer hazarda (HR) (95% CI)	0,54 (0,40 do 0,73)	
p-vrijednost ¹	< 0,0001	

¹stratificirani log-rang test, prag signifikantnosti = 0,05

Slika 2 – Primarna mjera ishoda: Kaplan Meierov prikaz preživljenja bez radiografske progresije bolesti (ITT populacija)



'+' označava cenzuriranu vrijednost

Planirane analize podskupina za preživljenje bez radiografske progresije bolesti na temelju faktora za stratifikaciju prilikom randomizacije dale su omjer hazarda od 0,61 (95% CI: 0,39 do 0,96) u bolesnika koji su prethodno primili lijek koji cilja androgeni receptor prije primjene docetaksela te omjer hazarda od 0,48 (95% CI: 0,32 do 0,70) u bolesnika koji su prethodno primili lijek koji cilja androgeni receptor nakon primjene docetaksela.

JEVTANA je statistički bila superiorna u odnosu na komparatore koji ciljaju androgeni receptor za svaki od alfa-zaštićenih ključnih sekundarnih mjera ishoda uključujući ukupno preživljenje (13,6 mjeseci u skupini koja je primala lijek JEVTANA u usporedbi s 11,0 mjeseci u skupini koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor; HR 0,64; 95% CI: 0,46 do 0,89; $p=0,008$), preživljenje bez progresije bolesti (4,4 mjeseci u skupini koja je primala lijek JEVTANA u usporedbi s 2,7 mjeseci u skupini koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor; HR 0,52; 95% CI: 0,40 do 0,68), potvrđeni učinak na razinu PSA (36,3% u skupini koja je primala lijek JEVTANA u usporedbi s 14,3% u skupini koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor, $p=0,0003$) i najbolji tumorski odgovor (36,5% u skupini koja je primala lijek JEVTANA u usporedbi s 11,5% u skupini koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor; $p=0,004$).

Sigurnosni profil 25 mg/m² lijeka JEVTANA zabilježen u ispitivanju CARD sveukupno je bio u skladu s onim zabilježenim u ispitivanjima TROPIC i PROSELICA (vidjeti dio 4.8). Incidencija nuspojava stupnja ≥ 3 iznosila je 53,2% u skupini koja je primala lijek JEVTANA u usporedbi s 46,0% u skupini koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor. Incidencija ozbiljnih nuspojava stupnja ≥ 3 iznosila je 31,7% u skupini koja je primala lijek JEVTANA u usporedbi s 37,1% u skupini koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor. Incidencija bolesnika u ispitivanju koji su trajno prekinuli liječenje zbog štetnih događaja iznosila je 19,8% u skupini koja je primala lijek JEVTANA u usporedbi s 8,1% u skupini koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor. Incidencija štetnih događaja koji su uzrokovali smrt iznosila je 5,6% u skupini koja je primala lijek JEVTANA u usporedbi s 10,5% u skupini koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka JEVTANA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji karcinoma prostate (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

JEVTANA je procijenjena u otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 1/2 provedenom na ukupno 39 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 4 do 18 godina u fazi 1 ispitivanja te u dobi od 3 do 16 godina u fazi 2 ispitivanja). Faza 2 ispitivanja nije pokazala djelotvornost kabazitaksela kao monoterapije u pedijatrijskoj populaciji sa rekurentnim ili refraktornim difuznim intrinzičnim gliomom ponsa i gliomom visokog stupnja malignosti liječenog s dozom od 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetička svojstva

Populacijska farmakokinetička analiza provedena je u 170 bolesnika, uključujući bolesnike s uznapredovalim solidnim tumorima ($n=69$), metastatskim karcinomom dojke ($n=34$) i metastatskim karcinomom prostate ($n=67$). Ti su bolesnici primali kabazitaksel u dozi od 10 do 30 mg/m² tjedno ili svaka 3 tjedna.

Apsorpcija

Nakon jednosatne intravenske primjene kabazitaksela u dozi od 25 mg/m² u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate ($n=67$) C_{max} je iznosio 226 ng/ml (koeficijent varijacije (CV): 107%), a dostignut je na kraju jednosatne infuzije (T_{max}). Srednja vrijednost AUC iznosila je 991 ng.h/ml (CV 34%). Nije uočeno veliko odstupanje od proporcionalnosti doze u rasponu doza od 10 do 30 mg/m² u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima ($n=126$).

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosio je 4870 l (2610 l/m² u bolesnika s medijanom tjelesne površine od 1,84 m²).

Vezivanje kabazitaksela za proteine u ljudskom serumu u ljudi *in vitro* iznosilo je 89-92% i nije bilo zasićeno do razine od 50 000 ng/ml, što pokriva maksimalne koncentracije zabilježene u kliničkim ispitivanjima. Kabazitaksel se uglavnom veže za humani serumski albumin (82,0%) i lipoproteine (87,9% za HDL, 69,8% za LDL i 55,8% za VLDL). *In vitro* omjer koncentracije lijeka u krvi u odnosu na plazmu u ljudskoj krvi kretao se u rasponu od 0,90 do 0,99, što ukazuje na to da se kabazitaksel ravnomjerno raspoređuje između krvi i plazme.

Biotransformacija

Kabazitaksel se većinom metabolizira u jetri (> 95%), uglavnom pomoću izoenzima CYP3A (80% do 90%). Kabazitaksel je glavni cirkulirajući metabolit u ljudskoj plazmi. U plazmi je otkriveno 7 metabolita (uključujući 3 aktivna metabolita O-demetiliranog oblika), s tim da glavni metabolit čini 5% izloženosti početne tvari. Približno 20 metabolita kabazitaksela izlučuje se u ljudskom urinu i fecesu.

Na temelju rezultata ispitivanja *in vitro* postoji potencijalan rizik da kabazitaksel u klinički relevantnim koncentracijama inhibira djelovanje lijekova koji su većinom supstrati CYP3A. Međutim, jedno je kliničko ispitivanje pokazalo da kabazitaksel (doza od 25 mg/m² primijenjena u obliku jednokratne jednosatne infuzije) nije utjecao na razine midazolama, testnog supstrata CYP3A, u plazmi. Stoga se ne očekuje da bi pri terapijskim dozama istodobna primjena supstrata CYP3A i kabazitaksela mogla u bolesnika izazvati neki klinički učinak.

Nema rizika od inhibicije lijekova koji su supstrati ostalih CYP enzima (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 i 2D6) kao ni rizika da kabazitaksel inducira djelovanje lijekova koji su supstrati CYP1A, CYP2C9 i CYP3A. U ispitivanjima *in vitro* kabazitaksel nije inhibirao glavni put biotransformacije varfarina u 7-hidroksivarfarin, koju posreduje CYP2C9. Stoga se ne očekuje farmakokinetička interakcija kabazitaksela i varfarina *in vivo*.

Kabazitaksel *in vitro* nije inhibirao proteine povezane s rezistencijom na više lijekova (engl. *Multidrug-Resistant Proteins*, MRP) MRP1 i MRP2 niti prijenosnike organskih kationa (engl. *Organic Cation Transporter*, OCT1). U koncentracijama najmanje 15 puta većima od onih opaženih u kliničkom okruženju kabazitaksel je inhibirao transport P-glikoproteina (PgP) (digoksin, vinblastin), proteina BCRP (engl. *Breast-Cancer-Resistant-Protein*) (metotreksat) i polipeptida koji transportira organske anione OATP1B3 (CCK8), dok je je inhibirao transport OATP1B1 (estradiol-17β-glukuronida) u koncentracijama samo 5 puta većima od onih zabilježenih u kliničkoj primjeni. Stoga nije vjerojatan rizik od interakcije sa supstratima za MRP, OCT1, PgP, BCRP i OATP1B3 *in vivo* pri dozama od 25 mg/m². Moguć je rizik od interakcije s prijenosnikom OATP1B1, naročito za vrijeme trajanja infuzije (1 sat) i do 20 minuta nakon završetka infuzije (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Nakon jednosatne intravenske infuzije [¹⁴C]-kabazitaksela u dozi od 25 mg/m² oko 80% primijenjene doze eliminirano je u roku od 2 tjedna. Kabazitaksel se uglavnom izlučuje fecesom u obliku brojnih metabolita (76% doze), a izlučivanje kabazitaksela i metabolita bubrezima iznosi manje od 4% doze (2,3% u obliku nepromijenjenog lijeka u urinu).

Kabazitaksel ima visok klirens iz plazme od 48,5 l/h (26,4 l/h/m² u bolesnika s medijanom tjelesne površine od 1,84 m²) te dug terminalni poluvijek od 95 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi 70 bolesnika u dobi od 65 i više godina (57 bolesnika u dobi od 65 do 75 godina i 13 starijih od 75 godina) nije opažen učinak dobi na farmakokinetiku kabazitaksela.

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka JEV TANA nisu ustanovljeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Oštećenje jetrene funkcije

Kabazitaksel se primarno eliminira metabolizacijom u jetri.

Posebna studija na 43 onkološka bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije pokazala je da blago (ukupan bilirubin >1 do $\leq 1,5$ x GGN ili AST $>1,5$ x GGN) ili umjereno (ukupan bilirubin $>1,5$ do ≤ 3 x GGN) oštećenje jetrene funkcije ne utječe na farmakokinetiku kabazitaksela. Najviša podnošljiva doza kabazitaksela bila je 20, odnosno 15 mg/m².

Kod 3 bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin >3 GGN), primijećeno je smanjenje klirensa od 39% u usporedbi s bolesnicima s blagim oštećenjem jetrene funkcije, što upućuje na određeni učinak teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku kabazitaksela. Najveća podnošljiva doza kabazitaksela u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije nije ustanovljena.

Prema podacima o sigurnosti i podnošljivosti, doza kabazitaksela treba se smanjiti kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4). JEV TANA je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrežne funkcije

Kabazitaksel se minimalno izlučuje putem bubrega (2,3% doze). Populacijska farmakokinetička analiza provedena u 170 bolesnika, među kojima je bilo 14 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina u rasponu od 30 do 50 ml/min) i 59 bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina u rasponu od 50 do 80 ml/min), pokazala je da blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije nema značajan učinak na farmakokinetiku kabazitaksela. To je potvrđeno u posebnoj usporednoj farmakokinetičkoj studiji kod bolesnika sa solidnim tumorom, s normalnom bubrežnom funkcijom (8 bolesnika) te umjerenim (8 bolesnika) i teškim (9 bolesnika) oštećenjem bubrežne funkcije, koji su primili nekoliko ciklusa kabazitaksela u jednoj intravenskoj infuziji do 25 mg/m².

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u pasa nakon jednokratne doze, 5-dnevne i tjedne primjene pri razinama izloženosti nižima od kliničkih, te bi mogle biti značajne za kliničku primjenu, bile su arteriolarna/periarteriolarna nekroza jetre, hiperplazija žučnih kanalića i/ili hepatocelularna nekroza (vidjeti dio 4.2).

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u štakora tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pri razinama izloženosti većima od kliničkih, te bi mogle biti značajne za kliničku primjenu, bili su poremećaji oka s oticanjem/degeneracijom subkapsularnog tkiva leće. Ti su učinci bili djelomično reverzibilni nakon 8 tjedana.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti kabazitaksela.

Kabazitaksel nije potaknuo mutacije u testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test). Nije se pokazao klastogenim u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim limfocitima (nije inducirao strukturne kromosomske aberacije, ali je povećao broj poliploidnih stanica), a inducirao je povećanje mikronukleusa u ispitivanju na štakorima *in vivo*. Ti nalazi genotoksičnosti (aneugenim mehanizmom djelovanja) inherentni su farmakološkoj aktivnosti tvari (inhibicija depolimerizacije tubulina).

Kabazitaksel nije utjecao na sposobnost parenja niti na plodnost tretiranih mužjaka štakora. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažena je degeneracija seminalnih vezikula i atrofija sjemenovodnih kanalića u testisima štakora te degeneracija testisa (minimalna nekroza pojedinačnih epitelnih stanica u epididimisu) u pasa. Izloženost lijeku u životinja bila je slična ili niža od one u ljudi koji primaju klinički relevantne doze kabazitaksela.

Kabazitaksel je u ženki štakora tretiranih intravenski jednom dnevno od 6. do 17. dana gestacije izazvao embriofetalnu toksičnost, što je bilo povezano s toksičnošću za majku, a uključivalo je smrt ploda i smanjenu prosječnu težinu ploda povezanu sa zastojem osifikacije kostura. Izloženost lijeku u životinja bila je niža od one u ljudi koji primaju klinički relevantne doze kabazitaksela. Pokazalo se da kabazitaksel prelazi placentalnu barijeru u štakora.

U štakora se kabazitaksel i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko u količini do 1,5% primijenjene doze tijekom 24 sata.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Rezultati studija procjene rizika za okoliš ukazuju na to da primjena lijeka JEV TANA ne predstavlja značajan rizik za vode u okolišu (za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka, vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Koncentrat

polisorbat 80
citratna kiselina

Otapalo

etanol (96%)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Za pripremu i primjenu otopine za infuziju ne smiju se koristiti infuzijski spremnici od PVC-a niti poliuretanski infuzijski setovi.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon otvaranja

Bočice s koncentratom i otapalom moraju se upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebe odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika.

Nakon početnog razrjeđenja koncentrata otapalom

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 1 sat, uz čuvanje na temperaturi okoline (15°C - 30°C). S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu koncentrata i otapala treba primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na 2°C - 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Nakon konačnog razrjeđenja u infuzijskoj vrećici/boci

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine za infuziju je 8 sati, uz čuvanje na temperaturi okoline (uključujući u to i 1-satnu infuziju) te 48 sati ako se čuva u hladnjaku (uključujući u to i 1-satnu infuziju).

S mikrobiološkog stajališta, otopinu za infuziju treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na 2°C - 8°C, osim ako se razrjeđivanje nije provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne odlagati u hladnjak.

Uvjete čuvanja nakon otvaranja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s koncentratom i jednu bočicu s otapalom:

- koncentrat: 1,5 ml koncentrata u prozirnoj staklenoj bočici od 15 ml (staklo tip I), zatvorenoj sivim gumenim zatvaračem (klorobutil guma), aluminijskim prstenom i svijetlozelenim plastičnim "flip-off" poklopcem. Jedna bočica sadrži 60 mg kabazitaksela u 1,5 ml nominalnog volumena (volumen punjenja: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml). Ovaj volumen punjenja utvrđen je tijekom razvoja lijeka JEVTANA kako bi se nadoknadio gubitak tekućine tijekom pripreme početne otopine. Ova dodatna količina osigurava da se nakon razrjeđivanja s **cjelokupnom** količinom priloženog otapala za lijek JEVTANA iz bočice može izvući minimalni volumen od 6 ml pripremljene otopine koja sadrži 10 mg/ml lijeka JEVTANA, što odgovara deklariranoj količini lijeka od 60 mg po bočici.
- otapalo: 4,5 ml otapala u prozirnoj staklenoj bočici od 15 ml (staklo tip I), zatvorenoj sivim gumenim zatvaračem (klorobutil guma), aluminijskim prstenom zlatne boje i bezbojnim plastičnim "flip-off" poklopcem. Jedna bočica sadrži nominalni volumen od 4,5 ml (volumen punjenja: 5,67 ml). Ovaj volumen punjenja utvrđen je tijekom razvoja lijeka i ta dodatna količina osigurava da se nakon dodavanja **cjelokupnog** sadržaja bočice s otapalom u sadržaj bočice s koncentratom lijeka JEVTANA 60 mg postigne koncentracija pripremljene otopine od 10 mg/ml lijeka JEVTANA.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek JEVTANA smije pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim tvarima. Zdravstvene radnice koje su trudne ne smiju rukovati ovim lijekom. Kao i kod svih drugih antineoplastičnih lijekova potreban je oprez prilikom rukovanja i pripreme otopine lijeka JEVTANA, što se odnosi na primjenu mjera zaštite od zagađenja, uporabu osobne zaštitne opreme (rukavice) i postupke pripreme. Ako lijek JEVTANA u bilo kojoj fazi rukovanja dođe u dodir s kožom, to mjesto treba odmah temeljito isprati sapunom i vodom. Ako lijek dođe u dodir sa sluznicom, mjesto treba odmah temeljito isprati vodom.

Prije dodavanja lijeka u infuzijsku otopinu potrebno je uvijek razrijediti koncentrat za otopinu za infuziju **cjelokupnim** priloženim otapalom.

Pažljivo pročitajte **CIJELI** ovaj dio prije miješanja i razrjeđivanja. Prije primjene lijek JEVTANA je potrebno **DVA** puta razrijediti. Slijedite uputstva za pripremu navedena u nastavku.

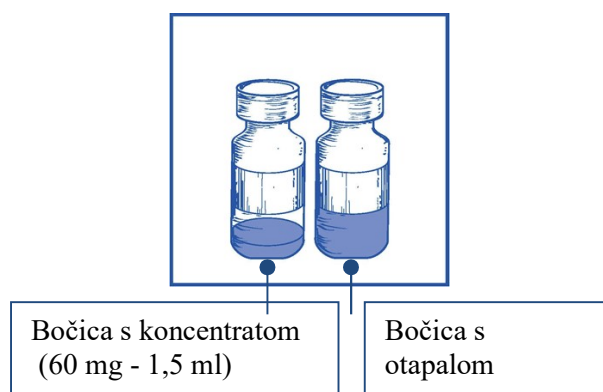
Napomena: Obje bočice, bočica s lijekom JEVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrat (volumen punjenja: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) i bočica s otapalom (volumen punjenja: 5,67 ml) sadrže dodatnu količinu punjenja kako bi se nadoknadio gubitak tekućine tijekom pripreme. Dodatna količina osigurava da se nakon razrjeđenja **CJELOKUPNIM** sadržajem priloženog otapala postigne koncentracija pripremljene otopine od 10 mg/ml kabazitaksela.

Sljedeći postupak razrjeđivanja za pripremu otopine za infuziju u dva koraka potrebno je provesti u aseptičkim uvjetima.

Korak 1: Početno razrjeđivanje koncentrata za otopinu za infuziju priloženim otapalom

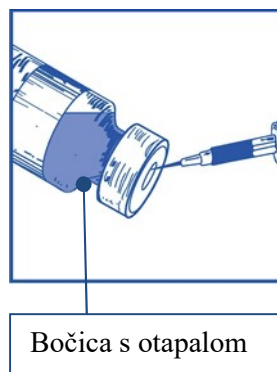
Korak 1.1

Pregledajte bočicu s koncentratom lijeka i priloženo otapalo. Otopina u bočici s koncentratom i otapalo moraju biti bistri.



Korak 1.2

Aseptički izvucite **cjelokupan** sadržaj priloženog otapala pomoću štrcaljke s iglom, djelomično okrećući bočicu naopako.

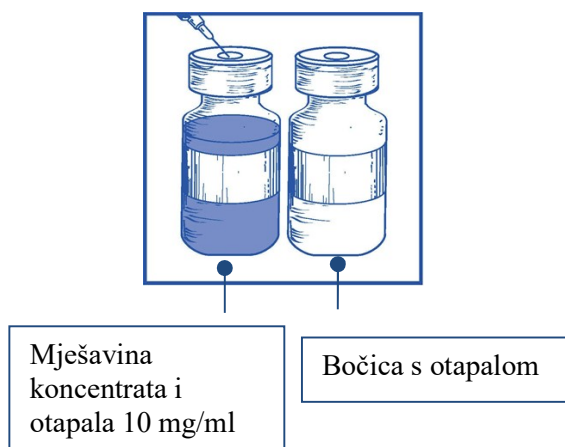


Korak 1.3

Ubrizgajte **cjelokupan** sadržaj u odgovarajuću bočicu s koncentratom.

Kako biste što više smanjili pjenjenje prilikom ubrizgavanja otapala, usmjerite iglu na unutarnju stijenku bočice s otopinom koncentrata te ubrizgavajte polako.

Nakon rekonstitucije, konačna otopina sadrži 10 mg/ml kabazitaksela.



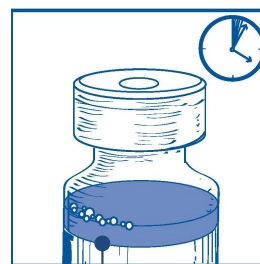
Korak 1.4

Izvadite štrcaljku i iglu te blago ručno promiješajte otopinu, uzastopnim okretanjem bočice, dok ne dobijete bistru i homogenu otopinu. To može potrajati otprilike 45 sekundi.



Korak 1.5

Ostavite otopinu da stoji oko 5 minuta, a zatim provjerite je li otopina homogena i bistra. Normalno je da pjena zaostane u otopini i nakon ovog vremenskog razdoblja.



Mješavina koncentrata i otapala 10 mg/ml

Tako pripremljena mješavina koncentrata i otapala sadrži 10 mg/ml kabazitaksela (najmanje 6 ml volumena koji se može primijeniti). Drugo razrjeđenje treba provesti odmah (u roku od 1 sata), kako je detaljnije opisano u koraku 2.

Ponekad će možda biti potrebno više od jedne bočice mješavine koncentrata i otapala kako bi se primijenila propisana doza.

Korak 2: Drugo (konačno) razrjeđenje za infuziju

Korak 2.1

Pomoću graduirane štrcaljke s iglom aseptički izvucite odgovarajući volumen mješavine koncentrata i otapala (10 mg/ml kabazitaksela). Na primjer, za dozu lijeka JEVTANA od 45 mg potrebno je 4,5 ml mješavine koncentrata i otapala pripremljene kako je opisano u koraku 1.

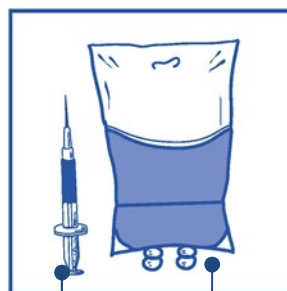
Budući da na stijenjkama bočice s ovom otopinom nakon pripreme opisane u koraku 1 može zaostati pjena, poželjno je prilikom izvlačenja iglu štrcaljke staviti u sredinu otopine.



Mješavina koncentrata i otapala 10 mg/ml

Korak 2.2

Ubrizgajte u sterilni spremnik bez PVC-a koji sadrži 5% -tnu otopinu glukoze ili otopinu za infuziju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%). Koncentracija otopine za infuziju treba biti između 0,10 mg/ml i 0,26 mg/ml.

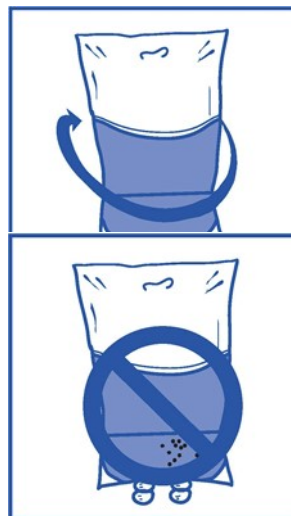


Potrebna količina
mješavine
koncentrata i otapala

5%-tna otopina glukoze
ili otopina za infuziju
natrijevog klorida
9 mg/ml (0,9%)

Korak 2.3

Uklonite štrcaljku i promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili boce ručno, ljuljajućim pokretima.



Korak 2.4

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, pripremljena otopina za infuziju mora se vizualno provjeriti prije primjene. Kako je otopina za infuziju prezasićena, s vremenom može kristalizirati. U tom slučaju otopina se ne smije koristiti te je treba odbaciti.

Otopina za infuziju mora se primijeniti odmah. Međutim, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni može biti dulje u specifičnim uvjetima navedenim u dijelu 6.3.

Tijekom primjene lijeka preporučuje se korištenje linijskog filtera nominalne veličine pora od 0,22 mikrometra (označava se i kao veličina od 0,2 mikrometra).

Za pripremu i primjenu lijeka JEVIANA ne smiju se koristiti PVC infuzijski spremnici niti poliuretanski infuzijski setovi.

JEVIANA se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih koji su navedeni.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/676/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. ožujka 2011.
Datum posljednje obnove: 14. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83 EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

JEVTANA 60 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju
kabazitaksel

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

1 ml koncentrata sadrži 40 mg kabazitaksela.
Jedna bočica s 1,5 ml koncentrata sadrži 60 mg kabazitaksela.
Bočica s koncentratom (punjenje: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) i bočica s otapalom (punjenje: 5,67 ml) sadrže dodatnu količinu punjenja kako bi se nadoknadio gubitak tekućine tijekom pripreme. Dodatna količina punjenja osigurava da nakon **početnog razrjeđenja CJELOKUPNIM sadržajem bočice otapala** koncentracija kabazitaksela bude 10 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari
Bočica s koncentratom: polisorbit 80 i citratna kiselina;
Bočica s otapalom: etanol 96% i voda za injekcije.
Pogledajte Uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju.
1 bočica s 1,5 ml koncentrata i 1 bočica s 4,5 ml otapala.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bočice za jednokratnu uporabu.

OPREZ: Potrebno je razrjeđenje u dva koraka. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu u venu (infuzija) **NAKON** konačnog razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

CITOTOKSIČNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Pročitajte Uputu o lijeku za navode o roku valjanosti razrijeđene otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne odlagati u hladnjak.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/676/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S KONCENTRATOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JEVTANA 60 mg sterilni koncentrat
kabazitaksel

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Razrijediti s CJELOKUPNIM priloženim otapalom.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,5 ml
10 mg/ml nakon prvog razrjeđenja.

6. DRUGO

Otopina za i.v. infuziju nakon konačnog razrjeđenja (vidjeti Uputu o lijeku).
Sadrži dodatnu količinu punjenja.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

OTAPALO za lijek JEVTANA

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za razrjeđivanje upotrijebiti **CJELOKUPAN** sadržaj (vidjeti Uputu o lijeku).

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4,5 ml (96%-tni etanol i voda za injekcije).

6. DRUGO

Ova bočica sadrži dodatnu količinu punjenja.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

JEVTANA 60 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju kabazitaksel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je JEVTANA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek JEVTANA
3. Kako primjenjivati lijek JEVTANA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek JEVTANA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je JEVTANA i za što se koristi

Ovaj se lijek zove JEVTANA. Uobičajeni naziv je kabazitaksel. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju "taksani", a koriste se za liječenje raka.

JEVTANA se koristi za liječenje raka prostate koji je napredovao nakon što ste već primali neku drugu kemoterapiju. Djeluje tako da zaustavlja rast stanica i sprječava njihovo umnožavanje.

Kao dio terapije, svakoga dana ćete kroz usta uzimati i kortikosteroidni lijek (prednizon ili prednizolon). Upitajte svog liječnika za podatke o tom drugom lijeku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek JEVTANA

Nemojte primjenjivati lijek JEVTANA

- ako ste alergični (preosjetljivi) na kabazitaksel, druge taksane ili polisorbat 80 ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako imate premalo bijelih krvnih stanica (broj neutrofila manji ili jednak $1500/\text{mm}^3$)
- ako imate teško oštećenu funkciju jetre
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo protiv žute groznice.

Ne smijete primati lijek JEVTANA ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, porazgovarajte s liječnikom prije nego što primite lijek JEVTANA.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka JEVTANA obaviti ćete krvne pretrage kako bi se utvrdilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre i bubrega kako biste mogli primiti lijek JEVTANA.

Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako imate vrućicu. Tijekom liječenja lijekom JEVTANA veća je vjerojatnost da će Vam se smanjiti broj bijelih krvnih stanica. Liječnik će Vam kontrolirati krvnu sliku i pratiti opće stanje

zbog mogućih znakova infekcije. Može Vam dati druge lijekove za održavanje broja krvnih stanica. U osoba s malim brojem krvnih stanica mogu se razviti po život opasne infekcije. Najraniji znak infekcije može biti vrućica te odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete vrućicu.

- ako ste ikada imali bilo kakvu alergiju. Tijekom liječenja lijekom JEVTANA mogu nastupiti ozbiljne alergijske reakcije.
- ako imate težak ili dugotrajan proljev, ako imate mučninu ili povraćate. Svaki od tih događaja može izazvati ozbiljnu dehidraciju i možda će Vas trebati liječiti.
- ako osjećate utrnulost, trnce, pečenje ili imate oslabljen osjet u šakama ili stopalima.
- ako imate bilo kakvih problema s krvarenjem u crijevima, ako Vam je stolica promijenila boju ili osjećate bolove u trbuhu. Ako su krvarenje ili bolovi jaki, Vaš će liječnik prekinuti liječenje lijekom JEVTANA. Naime, JEVTANA može povećati rizik od krvarenja ili nastanka pukotina u stijenci crijeva.
- ako imate probleme s bubrežima.
- ako imate pojavu žute boje kože i očiju, tamnog urina, teške mučnine ili povraćanja, budući da oni mogu biti znakovi ili simptomi problema s jetrom.
- ako dođe do značajnog povećanja ili smanjenja dnevnog volumena mokraće.
- ako imate krv u mokraći.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu lijeka JEVTANA ili prekinuti liječenje.

Drugi lijekovi i JEVTANA

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. To je zato što neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka JEVTANA ili JEVTANA može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Ti lijekovi uključuju:

- ketokonazol, rifampicin (za liječenje infekcija),
- karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin (za liječenje epileptičkih napadaja),
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (biljni lijek za depresiju i druga stanja),
- statine (kao što su simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin ili pravastatin) (za snižavanje razine kolesterola u krvi),
- valsartan (za liječenje povišenog krvnog tlaka),
- repaglinid (za liječenje šećerne bolesti).

Obratite se svom liječniku prije nego primite neko cjepivo dok se liječite lijekom JEVTANA.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Lijek JEVTANA nije indiciran za primjenu u žena.

Koristite prezervativ tijekom spolnog odnosa ako je Vaša partnerica trudna ili može zatrudnjeti. Lijek JEVTANA može biti prisutan u spermi i može utjecati na plod. Savjetuje se da ne začinjete dijete tijekom trajanja liječenja i u periodu od 4 mjeseca nakon prestanka liječenja te da prije liječenja potražite savjet o pohrani sperme jer lijek JEVTANA može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati umor ili omaglicu tijekom liječenja ovim lijekom. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilom niti koristiti alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

JEVTANA sadrži etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži 573 mg alkohola (etanola) u jednoj bočici s otapalom. Količina u dozi ovog lijeka odgovara količini manjoj od 11 ml piva ili 5 ml vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak. Ako ste ovisni o alkoholu, imate bolest jetre ili epilepsiju, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati lijek JEVTANA

Upute za uporabu

Prije primjene lijeka JEVTANA dobit ćete lijekove protiv alergije kako bi se smanjio rizik od alergijskih reakcija.

- Lijek JEVTANA će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.
- JEVTANA se prije primjene mora pripremiti (razrijediti). Praktične informacije o rukovanju i primjeni lijeka JEVTANA za liječnike, medicinske sestre i ljekarnike uključene su u ovu uputu.
- Lijek JEVTANA ćete dobivati u bolnici, infuzijom (drip) u jednu od vena (intravenska primjena) koja će trajati oko sat vremena.
- Kao dio terapije, svakoga dana ćete kroz usta uzimati i kortikosteroidni lijek (prednizon ili prednizolon).

Koliko lijeka ćete primati i koliko često

- Uobičajena doza ovisi o površini Vašeg tijela. Liječnik će izračunati Vašu tjelesnu površinu u kvadratnim metrima (m²) i odlučiti koju dozu trebate primati.
- Obično ćete primati infuziju jedanput svaka tri tjedna.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će s Vama razgovarati o nuspojavama i objasniti Vam moguće rizike i koristi od liječenja.

Odmah se javite liječniku ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

- vrućica (visoka temperatura). To je česta nuspojava (može se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- znatan gubitak tjelesne tekućine (dehidraciju). To je česta nuspojava (može se javiti u najviše 1 na 10 osoba). Može se javiti ako imate težak ili dugotrajan proljev ili vrućicu, ili ako povraćate.
- jaki bolovi u trbuhu ili bolovi u trbuhu koji ne prolaze. To se može dogoditi ako imate pukotinu u želucu, jednjaku ili crijevima (perforaciju u probavnom sustavu). To može dovesti do smrti.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ostale nuspojave su:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija) ili bijelih krvnih stanica (koje su važne za borbu protiv infekcija)
- smanjen broj krvnih pločica (što uzrokuje povećan rizik od krvarenja)
- gubitak teka (anoreksija)
- nelagoda u trbuhu uključujući mučninu, povraćanje, proljev ili zatvor
- bol u leđima
- krv u mokraći
- umor, slabost ili nedostatak energije

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- promjena okusa
- nedostatak zraka
- kašalj
- bol u trbuhu
- kratkotrajan gubitak kose (u većini slučajeva trebao bi se vratiti normalan rast kose)
- bolovi u zglobovima
- infekcije mokraćnih puteva
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica udružen s vrućicom i infekcijom
- utrnulost, trnci, pečenje ili smanjen osjet u šakama ili stopalima
- omaglica
- glavobolja
- snižen ili povišen krvni tlak
- osjećaj nelagode u želucu, žgaravica ili podrigivanje
- bol u želucu
- hemoroidi
- grčevi mišića
- bolno ili učestalo mokrenje
- nemogućnost zadržavanja mokraće
- bubrežna bolest ili tegobe s bubrežima
- ranice u ustima ili na usnama
- infekcije ili rizik od infekcija
- visoka razina šećera u krvi
- nesanica
- psihička smetenost
- osjećaj tjeskobe
- neuobičajen osjećaj ili gubitak osjeta ili bol u šakama i stopalima
- problemi s ravnotežom
- brzo ili nepravilno kucanje srca
- krvni ugrušak u nozi ili u plućima
- osjećaj crvenila na koži
- bol u ustima ili grlu
- krvarenje iz rektuma
- nelagoda, stalni tupi bolovi, slabost ili povremeni jači bolovi u mišićima
- oticanje stopala ili nogu
- zimica
- poremećaj noktiju (promjena boje noktiju; nokti se mogu odvojiti)

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- niska razina kalija u krvi
- zvonjenje u uhu
- osjećaj užarenosti na koži
- crvenilo kože
- upala mokraćnog mjehura koja se može pojaviti kada je Vaš mjehur prethodno bio izložen terapiji zračenjem (cistitis zbog fenomena upalne reakcije ozračenog područja)

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- intersticijska bolest pluća (upala pluća koja uzrokuje kašalj i otežano disanje).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek JEVTANA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnicama na bočicama iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne odlagati u hladnjak.

Podaci o uvjetima čuvanja i roku valjanosti lijeka JEVTANA nakon što je razrijeđen i spreman za uporabu naveden je u dijelu "Praktične informacije za zdravstvene radnike o pripremi, primjeni i rukovanju lijekom Jevtana".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što JEVTANA sadrži

Djelatna tvar je kabazitaksel. Jedan ml koncentrata sadrži 40 mg kabazitaksela. Jedna bočica koncentrata sadrži 60 mg kabazitaksela.

Drugi sastojci su polisorb 80 i citratna kiselina u koncentratu te 96%-tni etanol i voda za injekcije u otapalu (vidjeti dio 2 „JEVTANA sadrži alkohol“).

Napomena: Obje bočice, bočica s lijekom JEVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrat (volumen punjenja: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) i bočica s otapalom (volumen punjenja: 5,67 ml) sadrže dodatnu količinu punjenja kako bi se nadoknadio gubitak tekućine tijekom pripreme. Dodatna količina osigurava da se nakon razrjeđenja **CJELOKUPNIM** sadržajem priloženog otapala postigne koncentracija pripremljene otopine od 10 mg/ml kabazitaksela.

Kako JEVTANA izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek JEVTANA je koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra žuta do smečkastožuta uljna otopina.

Otapalo je bistra i bezbojna otopina.

Jedno pakiranje lijeka JEVTANA sadrži:

- jednu prozirnu staklenu bočicu za jednokratnu uporabu, zatvorenu sivim gumenim čepom i aluminijskim prstenom sa svijetlozelenim plastičnim "flip-off" poklopcem, koja sadrži 1,5 ml koncentrata (nominalni volumen).

- jednu prozirnu staklenu bočicu za jednokratnu uporabu, zatvorenu sivim gumenim čepom i aluminijskim prstenom zlatne boje s bezbojnim plastičnim "flip-off" poklopcem, koja sadrži 4,5 ml otapala (nominalni volumen).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

PRAKTIČNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE O PRIPREMI, PRIMJENI I RUKOVANJU LIJEKOM JEVTANA 60 mg KONCENTRAT I OTAPALO ZA OTOPINU ZA INFUZIJU

Ovi podaci zamjenjuju dijelove 3 i 5 namijenjene korisnicima lijeka.

Važno je da pročitate cijeli sadržaj ovog postupka prije pripremanja otopine za infuziju.

Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih koji se koriste za razrjeđivanje.

Rok valjanosti i posebne mjere za čuvanje lijeka

JEVTANA 60 mg koncentrat i otapalo

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne odlagati u hladnjak.

Nakon otvaranja

Bočice s koncentratom i otapalom moraju se primijeniti odmah. Ako se ne primjene odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika. S mikrobiološkog stajališta, postupak razrjeđivanja u dva koraka mora se provesti u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima (vidjeti "Mjere opreza prilikom pripreme i primjene lijeka").

Nakon početnog razrjeđenja JEVTANA 60 mg koncentrata s **cjelokupnim** sadržajem bočice s otapalom

dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 1 sat, uz čuvanje na sobnoj temperaturi.

Nakon konačnog razrjeđenja u infuzijskoj vrećici/boci

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine za infuziju je 8 sati, uz čuvanje na sobnoj temperaturi (15°C - 30°C), uključujući u to i 1-satnu infuziju te 48 sati ako se čuva u hladnjaku, uključujući u to i 1-satnu infuziju.

S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju mora se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, osim ako se razrjeđivanje nije provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Mjere opreza prilikom pripreme i primjene lijeka

Kao i kod svih drugih antineoplastičnih lijekova, potreban je oprez prilikom rukovanja i pripreme otopine lijeka JEVTANA, što se odnosi na primjenu mjera zaštite od zagađenja, uporabu osobne zaštitne opreme (npr. rukavice) i postupke pripreme.

Ako lijek JEVTANA u bilo kojoj fazi rukovanja dođe u dodir s kožom, to mjesto treba odmah temeljito isprati sapunom i vodom. Ako lijek dođe u dodir sa sluznicom, mjesto treba odmah temeljito isprati vodom.

Lijek JEVTANA smije pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim tvarima. Zdravstvene radnice koje su trudne ne smiju rukovati ovim lijekom.

Prije dodavanja lijeka u infuzijsku otopinu potrebno je uvijek razrijediti koncentrat za otopinu za infuziju **cjelokupnim** priloženim otapalom.

Koraci za pripremu lijeka

Pažljivo pročitajte **CIJELI** ovaj dio prije miješanja i razrjeđivanja. Prije primjene lijek JEVTANA je potrebno **DVA** puta razrijediti. Slijedite uputstva za pripremu navedena u nastavku.

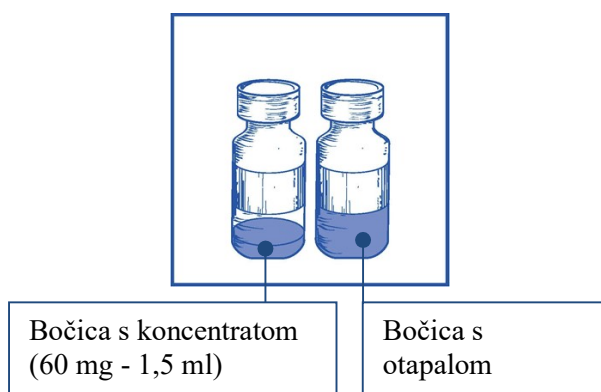
Napomena: Obje bočice, bočica s lijekom JEVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrat (volumen punjenja: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) i bočica s otapalom (volumen punjenja: 5,67 ml) sadrže dodatnu količinu punjenja kako bi se nadoknadio gubitak tekućine tijekom pripreme. Dodatna količina osigurava da se nakon razrjeđenja **CJELOKUPNIM** sadržajem priloženog otapala postigne koncentracija pripremljene otopine od 10 mg/ml kabazitaksela.

Sljedeći postupak razrjeđivanja za pripremu otopine za infuziju u dva koraka potrebno je provesti u aseptičkim uvjetima.

Korak 1: Početno razrjeđivanje koncentrata za otopinu za infuziju priloženim otapalom.

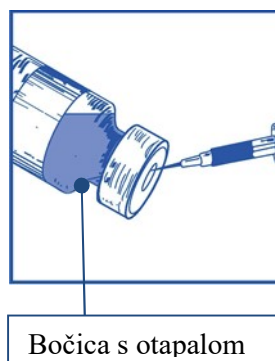
Korak 1.1

Pregledajte bočicu s koncentratom lijeka i priloženo otapalo. Otopina u bočici s koncentratom i otapalo moraju biti bistri.



Korak 1.2

Aseptički izvucite **cjelokupan** sadržaj priloženog otapala pomoću štrcaljke s iglom, djelomično okrećući bočicu naopako.

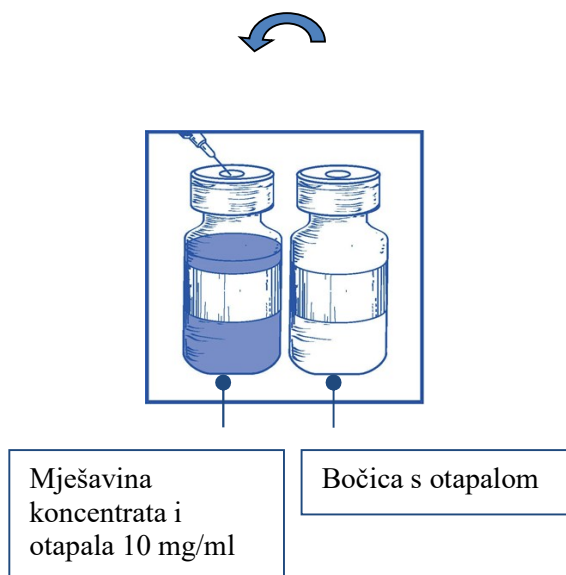


Korak 1.3

Ubrizgajte **cjelokupan** sadržaj u odgovarajuću bočicu s koncentratom.

Kako biste što više smanjili pjenjenje prilikom ubrizgavanja otapala, usmjerite iglu na unutarnju stijenku bočice s otopinom koncentrata te ubrizgavajte polako.

Nakon rekonstitucije, konačna otopina sadrži 10 mg/ml kabazitaksela.



Korak 1.4

Izvadite štrcaljku i iglu te blago ručno promiješajte otopinu, uzastopnim okretanjem bočice, dok ne dobijete bistru i homogenu otopinu. To može potrajati otprilike 45 sekundi.



Mješavina
koncentrata i otapala
10 mg/ml

Korak 1.5

Ostavite otopinu da stoji oko 5 minuta, a zatim provjerite je li otopina homogena i bistra. Normalno je da pjena zaostane u otopini i nakon ovog vremenskog razdoblja.



Mješavina
koncentrata i
otapala 10 mg/ml

Tako pripremljena mješavina koncentrata i otapala sadrži 10 mg/ml kabazitaksela (najmanje 6 ml volumena koji se može primijeniti). Drugo razrjeđenje treba provesti odmah (u roku od 1 sata), kako je detaljnije opisano u koraku 2.

Ponekad će možda biti potrebno više od jedne bočice mješavine koncentrata i otapala kako bi se primijenila propisana doza.

Korak 2: Drugo (konačno) razrjeđenje za infuziju

Korak 2.1

Pomoću graduirane štrcaljke s iglom aseptički izvucite odgovarajući volumen mješavine koncentrata i otapala (10 mg/ml kabazitaksela). Na primjer, za dozu lijeka JEVTANA od 45 mg potrebno je 4,5 ml mješavine koncentrata i otapala pripremljene kako je opisano u koraku 1.

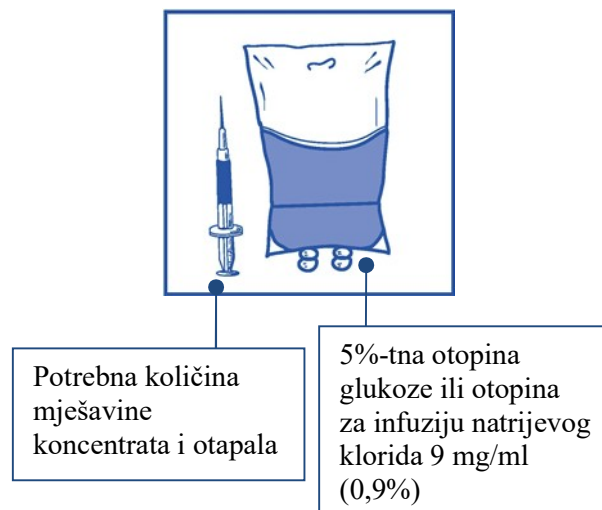
Budući da na stijenkama bočice s ovom otopinom nakon pripreme opisane u koraku 1 može zaostati pjena, poželjno je prilikom izvlačenja iglu štrcaljke staviti u sredinu otopine.



Mješavina koncentrata
i otapala 10 mg/ml

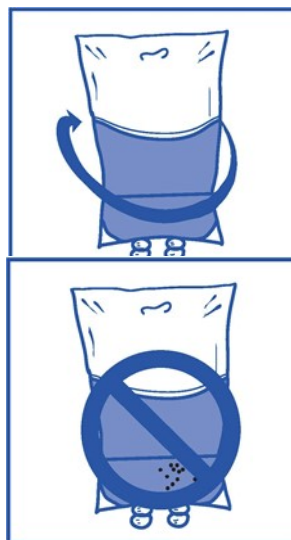
Korak 2.2

Ubrizgajte u sterilni spremnik bez PVC-a koji sadrži 5% -tnu otopinu glukoze ili otopinu za infuziju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%). Koncentracija otopine za infuziju treba biti između 0,10 mg/ml i 0,26 mg/ml.



Korak 2.3

Uklonite štrcaljku i promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili boce ručno, ljuljajućim pokretima.



Korak 2.4

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, pripremljena otopina za infuziju mora se vizualno provjeriti prije primjene. Kako je otopina za infuziju prezasićena, s vremenom može kristalizirati. U tom slučaju otopina se ne smije koristiti te je treba odbaciti.

Otopina za infuziju mora se primijeniti odmah. Međutim, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni može biti dulje u specifičnim uvjetima navedenim u dijelu **Rok valjanosti i posebne mjere za čuvanje lijeka** u tekstu iznad.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Način primjene

JEVTANA se primjenjuje u obliku infuzije u trajanju od 1 sata.

Tijekom primjene lijeka preporučuje se korištenje linijskog filtera nominalne veličine pora od 0,22 mikrometra (označava se i kao veličina od 0,2 mikrometra).

Za pripremu i primjenu infuzijske otopine ne smiju se koristiti PVC infuzijski spremnici niti poliuretanski infuzijski setovi.