

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

JEVTANA 60 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg kabazitaxelt tartalmaz milliliterenként a koncentrátum.

60 mg kabazitaxelt tartalmaz a 1,5 ml (névleges térfogatú) koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

10 mg kabazitaxelt tartalmaz milliliterenként az oldószer teljes mennyiségével végzett kezdeti hígítást követően az oldat.

Megjegyzés: Mind a JEV-TANA 60 mg/1,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 73,2 mg kabazitaxel/1,83 ml), mind az oldószer tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 5,67 ml) töltetrámérést tartalmaz a készítés során bekövetkező folyadékvesztés kompenzálására. Ez a töltetrámérés biztosítja azt, hogy a mellékelt oldószer **TELJES** tartalmával történő hígítást követően az oldat 10 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

1,56 mg poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz 60 mg koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami megfelel 1,04 g/ml-nek (lásd 4.4 pont).

573,3 mg 96%-os etanol oldószer tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum tiszta, sárga vagy barnássárga színű, olajos oldat.

Az oldószer tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A JEV-TANA prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban kasztrációrezisztens, metasztatizáló prostata-carcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban docetaxelt tartalmazó kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A JEV-TANA alkalmazása kizárólag a cytotoxicus szerek adására specializálódott részlegeken, daganatellenes kemoterápiában jártas szakorvos felügyelete alatt végezhető. A súlyos túlérzékenységi reakciók, mint a hypotensio és bronchospasmus kezeléséhez szükséges felszereléseknek és eszközöknek rendelkezésre kell állniuk (lásd 4.4 pont).

Premedikáció

A javasolt premedikáció a JEV-TANA minden egyes alkalmazása előtt legalább 30 perccel végzendő az alábbi intravénás készítményekkel a túlérzékenységi reakciók súlyosságának és kockázatának csökkentésére:

- antihisztamin (5 mg dexklorfeniramin vagy 25 mg difenhidramin vagy ezzel egyenértékű),
- kortikoszteroid (dexametazon 8 mg vagy ezzel egyenértékű) és
- H₂-antagonista (lásd 4.4 pont).

Antiemetikus profilaxis javasolt, ami *per os* vagy intravénás formában adható szükség szerint.

A kezelés során bizonyos szövődmények, mint pl. a veseelégtelenség megelőzése érdekében biztosítani kell a beteg megfelelő hidrálását.

Adagolás

A JEVTANA ajánlott dózisa $25 \text{ mg/testfelszín}^2$ 1 órás intravénás infúzió formájában háromhetente, kiegészítve napi 10 mg per os prednizon vagy prednizolon adásával a kezelés teljes időtartama alatt.

A dózis módosítása

A dózist módosítani kell a következő mellékhatások fellépése esetén (A súlyossági fokozat a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (Common Terminology Criteria for adverse Events – [CTCAE 4.0]) szerint került meghatározásra):

1. táblázat – Kabazitaxellel kezelt betegnél, a mellékhatások függvényében ajánlott dózismódosítások.

Mellékhatások	Dózismódosítás
Hosszan fennálló ≥ 3 súlyossági fokozatú neutropenia (több mint egy hétig), a megfelelő kezelés ellenére, beleértve a granulocytá-kolónia stimuláló faktor kezelést (G-CSF) is.	A kezelés késleltetése addig, amíg a neutrophil-szám $> 1500 \text{ sejt/mm}^3$, majd a kabazitaxel dózisének csökkentése 25 mg/m^2 -ről 20 mg/m^2 -re.
Lázás neutropenia vagy neutropeniás fertőzés	A kezelés késleltetése az állapot javulásáig vagy a gyógyulásig, és amíg a neutrophil-szám $> 1500 \text{ sejt/mm}^3$, majd a kabazitaxel dózisének csökkentése 25 mg/m^2 -ről 20 mg/m^2 -re.
≥ 3 súlyossági fokozatú diarrhoea vagy hosszan fennálló diarrhoea a megfelelő kezelés ellenére, beleértve a folyadék- és elektrolitpótlást is.	A kezelés késleltetése az állapot javulásáig vagy a gyógyulásig, majd a kabazitaxel dózisének csökkentése 25 mg/m^2 -ről 20 mg/m^2 -re.
≥ 2 súlyossági fokozatú perifériás neuropathia	A kezelés késleltetése az állapot javulásáig, majd a kabazitaxel dózisének csökkentése 25 mg/m^2 -ről 20 mg/m^2 -re.

Amennyiben a betegeknél 20 mg/m^2 dózis mellett ezek közül a reakciók közül bármelyik továbbra is fennáll, akkor megfontolható a dózis további, 15 mg/m^2 -re történő csökkentése vagy a JEVTANA-kezelés felfüggesztése. A 20 mg/m^2 -nél alacsonyabb dózissal kezelt betegek esetén korlátozott számú adat áll rendelkezésre.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegek

A kabazitaxel extenzíven metabolizálódik a májban. Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin $> 1 - \leq 1,5$ -szerese vagy a GOT (ASAT, aszpartát-aminotranszferáz) $\geq 1,5$ -szerese a normálérték felső határának (ULN)) a kabazitaxel dózisének 20 mg/m^2 -re kell csökkenteni. Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetén a kabazitaxel óvatosan, a biztonságosság szoros ellenőrzése mellett alkalmazható.

Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin $> 1,5 - \leq 3$ -szorosa a normálérték felső határának (ULN)) a maximálisan tolerálható dózis (MTD) 15 mg/m^2 volt. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelése esetén a kabazitaxel dózisa nem lépheti át a 15 mg/m^2 -t. Ilyen dózis mellett azonban korlátozott mennyiségű hatásossági adat áll rendelkezésre.

A kabazitaxel nem adható súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek (összbilirubin > 3 -szorosa az ULN-nek) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

A kabazitaxel minimális mértékben választódik ki a vesén keresztül. Haemodialysist nem igénylő veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Végstádiumú vesebetegségben (kreatinin clearance (CL_{CR}) $< 15 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegeket betegségük és a

korlátozott mennyiségű rendelkezésre álló adat alapján körültekintően kell ellátni, és a kezelés során gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

A kabazitaxel alkalmazásakor nem szükséges különleges adagolás időskorú betegek esetén (lásd még 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása

A CYP3A-t erősen serkentő vagy erősen gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha azonban a betegeknek egy erős CYP3A-inhibitor együttadására van szükségük, megfontolandó a kabazitaxel dózisának 25%-os csökkentése (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

A JEV TANA-nak gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása. A JEV TANA biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A JEV TANA intravénásan alkalmazandó.

A gyógyszer elkészítésére és alkalmazására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Nem alkalmazhatóak PVC infúziós tartályok és poliuretán infúziós szerelvények.

A JEV TANA a 6.6 pontban felsoroltakon kívül semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető.

4.3 Ellenjavallatok

- Kabazitaxellel, egyéb taxánokkal, poliszorbát 80-nal, vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- $1500/\text{mm}^3$ alatti neutrophil granulocytaszám.
- Súlyos fokú májkárosodás (összbilirubin $>3 \times \text{ULN}$).
- Sárgaláz elleni védőoltás egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók

A kabazitaxel infúziós kezelés megkezdése előtt minden beteget premedikációban kell részesíteni (lásd 4.2 pont).

A túlérzékenységi reakciók fellépése miatt a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, különösen az első és második infúzió alatt. A túlérzékenységi reakciók a kabazitaxel infúzió elkezdését követően néhány percen belül felléphetnek, ezért a hypotensio és a bronchospasmus kezeléséhez szükséges feltételeknek és eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Súlyos reakciók léphetnek fel, köztük generalizált kiütések/erythema, hypotensio és bronchospasmus. Súlyos túlérzékenységi reakciók fellépése esetén a kabazitaxel-kezelés azonnali felfüggesztése és megfelelő terápia alkalmazása szükséges. A JEV TANA-kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél túlérzékenységi reakciók jelentkeznek (lásd 4.3 pont).

Csontvelőszuppresszió

Neutropenia, anaemia, thrombocytopenia vagy pancytopenia formájában megnyilvánuló csontvelőszuppresszió előfordulhat (lásd alább a 4.4 pontban „A neutropenia kockázata” és „Anaemia”).

A neutropenia kockázata

A kabazitaxellel kezelt betegek az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) irányelveinek és/vagy a jelen szakmai irányelveknek megfelelően a neutropenia kockázatának csökkentése vagy a már kialakult neutropeniás szövődmények kezelése (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) érdekében G-CSF-profilaxisban részesülhetnek. Elsődleges G-CSF-profilaxis megfontolandó azoknál a betegeknél, akik nagy kockázatú klinikai jellemzőkkel rendelkeznek (65 éven felüli életkor, gyenge teljesítménystátusz, lázas neutropenia korábbi epizódjai, korábbi extenzív sugárkezelés, alultápláltság vagy egyéb súlyos társbetegségek), amely állapotok az elhúzódó

neutropenia következtében súlyos szövődmények kialakulására hajlamosítanak. Kimutatták, hogy a G-CSF-profilaxis alkalmazása csökkentette a neutropenia előfordulásának gyakoriságát és súlyosságát.

A kabazitaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia (lásd 4.8 pont). A teljes vérkép heti rendszerességgel történő monitorozása elengedhetetlen az első ciklus alatt, és ezt követően minden kezelési ciklus előtt, így a dózis módosítható, amennyiben szükséges.

Lázas neutropenia vagy elhúzódó neutropenia esetén a megfelelő terápia ellenére csökkenteni kell a dózist (lásd 4.2 pont).

A betegeket csak akkor lehet újra kezelni, ha a neutrophil granulociták száma ismét eléri a $\geq 1500/\text{mm}^3$ szintet (lásd 4.3 pont).

Emésztőrendszeri zavarok

Bizonyos tünetek, mint a hasi fájdalom és nyomásérzékenység, láz, tartós székrekedés, hasmenés, neutropeniával vagy anélkül, súlyos emésztőrendszeri toxicitás korai manifesztációját jelezhetik, melyeket azonnal értékelni és kezelni kell. A kabazitaxel-kezelés elhalasztása vagy felfüggesztése lehet szükséges.

Hányinger, hányás, hasmenés és dehidráció kockázata

Amennyiben a betegek kabazitaxel-kezelést követően hasmenést tapasztalnak, az általánosan használt hasmenés elleni készítményekkel kezelhetők. Megfelelő intézkedéseket kell tenni a betegek rehidrációja érdekében. Hasmenés gyakrabban fordul elő olyan betegeknél, akik megelőzően hasi, kismencedei besugárzásban részesültek. A dehidráció gyakoribb 65 éves vagy idősebb betegeknél. A betegek rehidrációja, valamint a szérum elektrolitszintek, különösen a káliumszint ellenőrzése és korrigálása érdekében meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. A kezelés késleltetése vagy a dózis csökkentése válhat szükségessé ≥ 3 súlyossági fokozatú hasmenés esetén (lásd 4.2 pont). Ha a betegek hányingert vagy hányást tapasztalnak, az általánosan használt antiemetikumokkal kezelhetők.

Súlyos emésztőrendszeri reakciók kockázata

Gasztrointesztinális (GI) vérzést és perforációt, ileust, colitist, ideértve a halálos kimenetelű reakciókat is, jelentettek kabazitaxellel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Elsősorban az emésztőrendszeri szövődmények kialakulásának fokozott kockázata miatt óvatosság javasolt a neutropeniás, idős, egyidejűleg NSAID-, antithrombocyt- vagy véralvadástgátló-kezelésben részesülő betegeknél, illetve olyan betegek kezelése során, akiknél az anamnézisben már szerepel kismencedei sugárkezelés vagy gasztrointesztinális megbetegedés, mint például fekély vagy GI vérzés.

Perifériás neuropathia

A kabazitaxel-kezelésben részesülő betegeknél perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia (pl. paraesthesia, dysaesthesia) és perifériás motoros neuropathia eseteit figyelték meg. A kabazitaxel-kezelés alatt álló betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy még a kezelés folytatása előtt tájékoztassák kezelőorvosukat, amennyiben neuropathiás tünetek, mint pl. fájdalom, égő érzés, bizsergés, zsibbadás vagy gyengeség jelentkeznek. A kezelőorvosnak minden egyes kezelés előtt fel kell mérnie a neuropathia esetleges jelenlétét vagy rosszabbodását. A kezelést a tünetek javulásáig késleltetni kell. A kabazitaxel dózisát 25 mg/m^2 -ről 20 mg/m^2 -re kell csökkenteni, ≥ 2 súlyossági fokozatú perifériás neuropathia tartós fennállása esetén (lásd 4.2 pont).

Anaemia

Anaemiát figyeltek meg kabazitaxel-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont). A kabazitaxel-kezelés megkezdése előtt, és ha a betegek vérszegénység vagy vérveszteség jeleit vagy tüneteit mutatják, ellenőrizni kell a haemoglobinszintet és a haematokrit-értéket. A 10 g/dl -nél alacsonyabb haemoglobinszintű betegeknél elővigyázatosság javasolt, és amennyiben klinikailag indokolt, megfelelő intézkedések megtétele szükséges.

Veseelégtelenség kockázata

Szeepszissal, obstructív uropathiával, továbbá hasmenés és hányás következtében kialakuló súlyos dehidrációval szövődött vesebetegségekről számoltak be. Halálos kimenetelű esetekkel is járó veseelégtelenségről számoltak be. Amennyiben ez előfordul, meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket a kiváltó ok azonosítására, és a betegeket intenzíven kezelni kell.

A kabazitaxel-kezelés teljes ideje alatt biztosítani kell a megfelelő hidrálást. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal jelentsék, ha bármilyen jelentős változás jelentkezik a napi vizeletmennyiségben. A szérum kreatininszintet meg kell mérni a terápia megkezdése előtt, minden vérképvizsgálat során és minden esetben, ha a beteg a vizeletmennyiség változásáról számol be. A vesefunkció bármilyen, a CTCAE 4.0 (nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia) szerinti 3-as súlyossági fokozatú vagy annál súlyosabb veseelégtelenséghez vezető romlása esetén, a kabazitaxel-kezelést meg kell szakítani.

Légzőrendszeri rendellenességek

Intersticiális pneumoniáról/pneumonitisről és intersticiális tüdőbetegségről számoltak be, melyek fatális kimenetellel is járhatnak (lásd 4.8 pont).

Amennyiben új, vagy romló pulmonalis tünetek jelentkeznek, a betegeket szorosan ellenőrizni kell, azonnal ki kell őket vizsgálni, és megfelelően kezelni. A diagnózis felállításáig a kabazitaxel-kezelés megszakítása javasolt. Szupportív kezelés korai alkalmazása segíthet a beteg állapotának javításában. A kabazitaxel-kezelés újraindításának előnyeit gondosan mérlegelni kell.

A szívritmuszavarok kockázata

Szívritmuszavarokat jelentettek, leggyakrabban tachycardiát és pitvarfibrillációt (lásd 4.8 pont).

Idősek

Az időseknél (≥ 65 év) nagyobb valószínűséggel észlelhetők bizonyos mellékhatások, beleértve a neutropeniát és a lázas neutropeniát is (lásd 4.8 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

A JEVTANA-kezelés ellenjavallt súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében (összbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin $> 1 - \leq 1,5 \times \text{ULN}$ vagy GOT $> 1,5 \times \text{ULN}$) a dózist módosítani kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Interakciók

Együttes alkalmazása erős CYP3A-inhibitorokkal kerülendő, mivel azok megnövelhetik a kabazitaxel plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont). Ha egy erős CYP3A-inhibitorral történő együttes alkalmazás nem kerülhető el, gondosan figyelni kell a toxicitás jeleit és meg kell fontolni a kabazitaxel dózisának csökkentését (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Együttes alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal kerülendő, mivel azok csökkenthetik a kabazitaxel plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Segédanyagok:

Ez a készítmény 573 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz oldószeres injekciós üvegenként. A készítmény ezen dózisában található alkoholmennyiség kevesebb mint 11 ml sörnek vagy 5 ml bornak felel meg. A készítményben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz.

Ugyanakkor, magas rizikófaktorú betegeknél, pl.: májbetegségben vagy epilepsziában) szenvedőknél, vagy akiknek a kórtörténetében alkoholizmus szerepel, elővigyázatossággal kell eljárni.

Poliszorbát 80 (E 433)

Ez a gyógyszer 1,56 mg poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz 60 mg koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami megfelel 1,04 g/ml-nek (lásd 4.4 pont). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. A poliszorbátoknak cardiovascularis hatásai lehetnek (hypotensio/ csökkent szívműködés). A kockázat minimalizálása érdekében megfontolandó az injekció/infúzió beadási sebességének csökkentése.

Meg kell fontolni a QT-intervallum megnyúlásának és a torsades de pointes kialakulásának lehetőségét a QT-/QTc-intervallumot meghosszabbító gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén vagy veleszületett hosszú QT szindrómában szenvedő betegeknél.

Fogamzásgátlás

A férfiaknak fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kabazitaxel-kezelés alatt és utána még 4 hónapig (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok alapján a kabazitaxel főként a CYP3A rendszeren metabolizálódik (80-90%) (lásd 5.2 pont).

CYP3A-inhibitorok

Egy erős CYP3A-inhibitor, a ketokonazol (400 mg naponta egyszer) ismételt alkalmazása a kabazitaxel clearance-ének 20%-os csökkenését eredményezte, ami az AUC 25%-os emelkedésének felel meg. Ezért az erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, vorikonazol) történő együttes alkalmazás kerülendő, mivel a kabazitaxel plazma koncentrációjának emelkedése fordulhat elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az aprepitanttal, egy közepesen erős CYP3A-inhibitorral történő együttes alkalmazás nem befolyásolja a kabazitaxel clearance-ét.

CYP3A-induktorok

Egy erős CYP3A-induktor, a rifampicin (600 mg naponta egyszer) ismételt alkalmazása a kabazitaxel clearance-ének 21%-os emelkedését eredményezte, ami az AUC 17%-os csökkenésének felel meg. Ezért az erős CYP3A-induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbitál) történő együttes alkalmazás kerülendő, mivel a kabazitaxel plazma koncentrációjának csökkenése fordulhat elő (lásd 4.2 és 4.4 pont). Ezen kívül a betegeknek szintén tartózkodniuk kell az orbáncfű alkalmazásától.

Organikus anion transzporter peptid 1B1 (OATP1B1)

In vitro a kabazitaxel az organikus anion transzporter polipeptideket (OATP1B1) is gátolta. Lehetséges kölcsönhatás OATP1B1-szubsztrátokkal (mint például: sztatínok, valzartan, repaglinid), nevezetesen az infúziós-kezelés ideje alatt (1 óra) és annak befejezését követően 20 percig. Az infúziós kezelés előtt 12 órással, azt követően pedig legalább 3 órás intervallum betartása javasolt OATP1B1-szubsztrát alkalmazása és az infúziós kezelés között.

Védőoltások

Súlyos vagy végzetes fertőzéseket eredményezhet, amennyiben kemoterápiás szerekkel immunszuppresszált betegeknél élő vagy élő-attenuált kórokozókat tartalmazó védőoltásokat alkalmaznak. Kabazitaxel-kezelés alatt álló betegnél kerülni kell az élő-attenuált kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazását. Elölt vagy inaktivált kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazhatók, azonban ezekre a védőoltásokra adott immunválasz csökkent lehet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás

A kabazitaxel genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont), a férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kabazitaxel-kezelés alatt és utána még 4 hónapig.

Terhesség

A kabazitaxel terhes nők körében történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre adat. Állatkísérletekben maternotoxikus dózisoknál reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), továbbá kimutatták, hogy a kabazitaxel átjut a placentán (lásd 5.3 pont). Más cytotoxicus szerekhez hasonlóan a kabazitaxel-expozíció terhes nőknél magzati károsodáshoz vezethet. A kabazitaxel alkalmazása nőknél nem javallott.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a kabazitaxel és metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont)

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a kabazitaxel úgy gyakorolt hatást a hím patkányok és kutyák reprodukív rendszerére, hogy nem volt semmilyen funkcionális hatással a termékenységre (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, figyelembe véve a taxánok farmakológiai aktivitását, aneugén mechanizmuson keresztüli genotoxikus potenciáljukat és az ebbe a csoportba tartozó számos vegyület állatkísérletekben tapasztalt, termékenységre gyakorolt hatásait, a férfitermékenységre gyakorolt hatás embereknél nem zárható ki.

A kabazitaxellel kezelt férfiak számára javasolt, hogy a kezelés megkezdése előtt tanácsot kérjenek a spermiumok konzerválásának lehetőségéről.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kabazitaxel közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel fáradtságot és szédülést okozhat. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet, vagy ne kezeljenek gépeket, ha a kezelés során ezeket a mellékhatásokat észlelik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három, randomizált, nyílt elrendezésű, kontrolllos, vizsgálat során (TROPIC, PROSELICA és CARD), a prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban alkalmazott kabazitaxel biztonságosságát értékelték 1092, kasztrációrezisztens metasztatizáló prostata-carcinómában szenvedő betegnél, akiket háromhetente egyszer 25 mg/m² dózisú kabazitaxellel kezeltek. A betegek átlagosan 6-7 ciklus kabazitaxel-kezelést kaptak.

A 3 vizsgálat összesített elemzéséből származó incidenciák táblázatos felsorolását az alábbi táblázat tartalmazza.

Minden súlyossági fokozatban a leggyakrabban előforduló mellékhatás az anaemia (99,0%), a leukopenia (93,0%), a neutropenia (87,9%), a thrombocytopenia (41,1%), a hasmenés (42,1%), a fáradtság (25,0%), és a gyengeség (15,4%) volt. A leggyakrabban jelentkező ≥ 3 súlyossági fokozatú mellékhatás, amely a betegek legalább 5%-ánál jelentkezett a neutropenia (73,1%), a leukopenia (59,5%), az anaemia (12%), a lázas neutropenia (8,0%) és a hasmenés (4,7%) volt.

A kezelést mellékhatások miatt mindhárom vizsgálatban hasonló gyakorisággal szakították meg (TROPIC: 18,3%; PROSELICA: 19,8%; CARD: 19,8%) a kabazitaxelt kapó betegek. A leggyakoribb (>1,0%) mellékhatás, amely a kabazitaxel-kezelés megszakításához vezetett, a haematuria, a fáradtság, és a neutropenia volt.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázatban a mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatások súlyossági foka a CTCAE 4.0 szerint kerül meghatározásra (súlyossági fokozat [grade] $\geq 3 = G \geq 3$). A gyakoriságok minden súlyossági fokra vonatkoznak, és az alábbiak szerint kerülnek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Az összesített elemzésből (n=1092) származó mellékhatások és hematológiai eltérések a prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban alkalmazott kabazitaxel-kezelés során

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások	Mindegyik súlyossági fokozat n (%)	≥ 3 súlyossági fokozat n (%)
---------------------------------	---------------	------------------------------------	-----------------------------------

		Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Neutropeniás fertőzés/szeepszis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Szeptikus sokk			10 (0,9)	10 (0,9)
	Szeepszis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Húgyúti fertőzések		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenza		22 (2,0)		0
	Cystitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Felső légúti fertőzések		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 (<0,1)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anaemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Thrombocytopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Lázás neutropenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység			7 (0,6)	0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehidráció		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykaemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalaemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Pszichiátriai kórképek	Insomniar		45 (4,1)		0
	Szorongás		13 (1,2)		0
	Zavart állapot		12 (1,1)		2 (0,2)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia		64 (5,9)		0
	Ízézés zavara		56 (5,1)		0
	Perifériás neuropathia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifériás szenzoros neuropathia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropathia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Paraesthesia		46 (4,2)		0
	Hypaesthesia		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Szédülés		63 (5,8)		0
	Fejfájás		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ischias			9 (0,8)	1 (<0,1)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis		11 (1,0)		0
	Fokozott könnyelválasztás		22 (2,0)		0
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Fülzúgás			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Szívbetegségek és a szívvel	Pitvarfibrilláció		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachycardia		11 (1,0)		1 (<0,1)

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások	Mindegyik súlyossági fokozat n (%)			≥3 súlyossági fokozat n (%)
		Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	
kapcsolatos tünetek*					
Érbetegségek és tünetek	Hypotensio		38 (3,5)		5 (0,5)
	Mélyvénás thrombosis		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertensio		29 (2,7)		12 (1,1)
	Orthostaticus hypotensio			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Hőhullámok		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Kipirulás			9 (0,8)	0
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Köhögés		79 (7,2)		0
	Oropharyngealis fájdalom		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumonia		26 (2,4)		16 (1,5)
	Tüdőembólia		30 (2,7)		23 (2,1)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	460 (42,1)			51 (4,7)
	Hányinger	347 (31,8)			14 (1,3)
	Hányás	207 (19,0)			14 (1,3)
	Székrekedés	202 (18,5)			8 (0,7)
	Hasi fájdalom		105 (9,6)		15 (1,4)
	Emésztési zavarok		53 (4,9)		0
	Felhasi fájdalom		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Aranyeres csomók		22 (2,0)		0
	Gastroesophagealis reflux betegség		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rectalis vérzés		14 (1,3)		4 (0,4)
	Szájszárazság		19 (1,7)		2 (0,2)
	Haspuffadás		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
	Colitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinalis perforatio			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Gastrointestinalis vérzés			2 (0,2)	1 (<0,1)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia		80 (7,3)		0
	Száraz bőr		23 (2,1)		0
	Erythema			8 (0,7)	0
	Körömrendellenesség		18 (1,6)		0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és	Hátfájdalom	166 (15,2)			24 (2,2)
	Ízületi fájdalom		88 (8,1)		9 (0,8)
	Végtagfájdalom		76 (7,0)		9 (0,8)
	Izomgörcsök		51 (4,7)		0
	Izomfájdalom		40 (3,7)		2 (0,2)

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások	Mindegyik súlyossági fokozat n (%)			≥3 súlyossági fokozat n (%)
		Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	
tünetei	Vázizom eredetű mellkasi fájdalom		34 (3,1)		3 (0,3)
	Izomgyengeség		31 (2,8)		1 (0,2)
	Deréktáji fájdalom		17 (1,6)		5 (0,5)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Akut veseelégtelenség		21 (1,9)		14 (1,3)
	Veseelégtelenség			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuria		52 (4,8)		0
	Vese kólika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Haematuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakisuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronephrosis		25 (2,3)		13 (1,2)
	Vizeletretenció		36 (3,3)		4 (0,4)
	Vizelettartási zavarok		22 (2,0)		0
	Húgyvezeték elzáródás			8 (0,7)	6 (0,5)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Kismencedei fájdalom		20 (1,8)		5 (0,5)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	333 (30,5)			42 (3,8)
	Gyengeség	227 (20,8)			32 (2,9)
	Láz		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifériás oedema		96 (8,8)		2 (0,2)
	Nyálkahártya gyulladások		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Fájdalom		36 (3,3)		7 (0,6)
	Mellkasi fájdalom		11 (1,0)		2 (0,2)
	Oedema			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Hidegrázás		12 (1,1)		0
	Rossz közérzet		21 (1,9)		0
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg csökkenés		81 (7,4)		0
	Emelkedett GOT (ASAT)-szint		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Transzaminázok szintjének emelkedése			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a laboratóriumi értékek alapján

* lásd az alábbiakban részletezve

Kiválasztott mellékhatások leírása

Neutropenia és a hozzá társuló klinikai események

A G-CSF profilaxis alkalmazása korlátozta a neutropenia előfordulásának gyakoriságát és súlyosságát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A laboratóriumi adatok alapján a ≥ 3 súlyossági fokozatú neutropenia előfordulása a G-CSF alkalmazásától függően 44,7 és 76,7% között változott. G-CSF profilaxis alkalmazásakor jelentették a legalacsonyabb incidenciát. A ≥ 3 súlyossági fokozatú lázas neutropenia incidenciája is ugyanígy, 3,2 és 8,6% között változott.

A neutropenia szövödményeit (ideértve: lázas neutropenia, neutropeniás fertőzés/szepszis és neutropeniás colitis), melyek bizonyos esetekben halálos kimenetelűek voltak, az elsődleges G-CSF profilaxist kapó betegek 4,0%-ánál, míg az egyéb betegek 12,8%-ánál jelentették.

Szívbetegségek és arrythmiák

Az összesített elemzések alapján, cardialis eseményt a betegek 5,5%-ánál jelentettek, közülük 1,1%-nál lépett fel ≥ 3 súlyossági fokozatú arrhythmia. A tachycardia előfordulása 1,0% volt a kabazitaxellel kezelték körében, melyből kevesebb mint 0,1% volt ≥ 3 súlyossági fokú. A pitvarfibrilláció előfordulása 1,3% volt. Szívelégtelenséggel kapcsolatos eseményekről 2 betegnél (0,2%) számoltak, melyből 1 eset halálos kimenetelű volt. Egy betegnél (0,3%) halálos kimenetelű kamrafibrillációt és 3 betegnél (0,5%) szívmegállást jelentettek. A vizsgálatot végző szerint egyik esemény sem hozható összefüggésbe a kezeléssel.

Haematuria

Az összesített elemzések alapján a haematuria - valamennyi súlyossági fokozat - gyakorisága 25 mg/m² dózis mellett 18,8% volt (lásd 5.1 pont). Az értékelést zavaró okokat (amennyiben ilyen leírtak), mint például a betegség progressziója, műszerezettség, fertőzés vagy antikoaguláns-/NSAID-/acetilszalicilsav-kezelés, az esetek felében azonosítottak.

Egyéb laboratóriumi eltérések

Az összesített elemzésekben, a laboratóriumi eltérések alapján a ≥ 3 súlyossági fokozatú anaemia előfordulása 12,0%, az emelkedett GOT (ASAT) előfordulása 1,3%; az emelkedett, GPT (ALAT) előfordulása 1,0% és az bilirubin érték előfordulása 0,5% volt.

Emésztőrendszeri zavarok

Colitis (ideértve az enterocolitist és a neutropeniás colitist) és gastritis előfordulását észlelték. Gastrointestinalis vérzést, gastrointestinalis perforációt és ileust (bélelzáródást) ugyancsak jelentettek (lásd 4.4 pont).

Légzőrendszeri rendellenességek

Intersticiális pneumonia/pneumonitis és intersticiális tüdőbetegség, néha fatális kimenetelű eseteit jelentették nem ismert gyakorisággal (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) (lásd 4.4 pont).

Vese- és húgyúti betegségek

Nem gyakran cystitistről, közte haemorrhagias cystitistről is beszámoltak, ami korábbi besugárzás következtében kialakuló jelenség (radiation recall phenomenon = irradiációs recall jelenség).

Gyermekek és serdülők

lásd 4.2 pont

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A prosztatarák vizsgálatokban a 25 mg/m²-es kabazitaxel-kezelésben részesülő 1092 beteg közül 755 beteg volt 65 éves vagy annál idősebb, beleértve 238 olyan beteget, akik 75 évnél idősebbek voltak. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknél a következő, nem hematológiai mellékhatásokat jelentették a fiatalabb betegekhez képest $\geq 5\%$ -kal nagyobb gyakorisággal: fáradtság (33,5% vs. 23,7%), asthenia (23,7% vs. 14,2%), székrekedés (20,4% vs. 14,2%), és dyspnoe (10,3% vs. 5,6%) A neutropenia (90,9% vs. 81,2%) és a thrombocytopenia (48,8% vs. 36,1%) előfordulása 5%-val magasabb volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekhez képest. A ≥ 3 súlyossági fokozatú neutropenia és és lázas neutropenia előfordulási arányában volt a legnagyobb különbség a két

korcsoport között (az előbbi 14%-kal, az utóbbi pedig 4%-kal volt magasabb a 65 éves vagy idősebb betegekénél, a 65 évesnél fiatalabbakhoz képest) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A kabazitaxel-nek nincs ismert antidótuma. Túladagolás esetén a szövődmények előreláthatóan a mellékhatások felerősödéséből származnak, mint a csontvelőszuppresszió és a gyomor-, bélrendszeri rendellenességek.

Túladagolás esetén a beteget specializált részlegen szoros megfigyelés alatt kell tartani. A túladagolás észlelését követően a betegnek mihamarabb terápiás dózisu G-CSF kezelést kell kapnia. További megfelelő tüneti kezelés szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, taxánok, ATC kód: L01CD04

Hatásmechanizmus:

A kabazitaxel egy daganatellenes szer, amely hatását a sejtek mikrotubuláris hálózatának szétszakítása által fejt ki. A kabazitaxel a tubulinhoz kötődik és elősegíti a tubulin mikrotubulusokká történő felépülését, és egyidejűleg gátolja a szétválásukat. Ez a mikrotubulusok stabilizációjához vezet, amely a mitotikus és interfázisos sejtfunkciók gátlását eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A kabazitaxel daganatellenes hatása széles körben bebizonyosodott egerekbe xenograftként átültetett, előrehaladott humán daganatokkal szemben. A kabazitaxel hatásos docetaxel-érzékeny daganatok esetén. A kabazitaxel aktivitást mutatott emellett a kemoterápiás kezelésre, köztük a docetaxelre rezisztens tumormodellek esetén is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság:

A JEVTANA hatásosságát és biztonságosságát prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban történő alkalmazása esetén egy randomizált, nyílt, nemzetközi, multicentrikus, fázis III vizsgálat (EFC6193 vizsgálat) során értékelték kasztrációrezisztens metasztatizáló prosztata rákban szenvedő, korábban docetaxel tartalmú terápiában részesült betegekénél.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a teljes túlélés (OS) volt.

A másodlagos végpontok közé tartozott a progressziómentes túlélés [PFS (amely definíció szerint a randomizációtól a tumor progressziójáig, a prosztataspecifikus antigén (PSA) progressziójáig, a fájdalom progressziójáig vagy bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő, attól függően, hogy melyik következett be hamarabb], a válaszadási arány (Tumor Response Rate) a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – A válasz értékelésének kritériumai szolid tumorok esetén) kritériumok alapján, a PSA progressziója (amely definíció szerint a PSA-érték $\geq$ 25%-os növekedése a terápiára rezisztens, vagy $>$ 50%-os növekedése a terápiára reagáló betegek esetén), a PSA válasz (a szérum PSA-szintjének legalább 50%-kal való csökkenése), a fájdalom progressziója [ezt a McGill-Melzack féle kérdőív PPI (Present Pain Intensity) fájdalomskálája és egy fájdalomcsillapító pontrendszer (AS-Analgesic Score) segítségével értékelték] és a fájdalom válasz (amely definíció szerint 2 pontnál nagyobb fájdalomcsökkenés a kiindulási átlagos PPI-hez képest a fájdalomcsillapítók

dózisának [AS] emelése nélkül, vagy a fájdalomcsillapítók használatának $\geq 50\%$ -kal való csökkentése a kezdeti átlagos AS-hez képest a fájdalom erősödése nélkül).

Összesen 755 beteget randomizáltak napi 10 mg *per os* prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban 3 hetente intravénásan, 25 mg/m² dózisban alkalmazott JEV-TANA-terápiára, maximum 10 cikluson át (n = 378), vagy napi 10 mg *per os* prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban 3 hetente intravénásan, 12 mg/m² dózisban alkalmazott mitoxantron terápiára, maximum 10 cikluson át (n = 377).

Ebben a vizsgálatban 18 évesnél idősebb, kasztrációrezisztens, metasztatizáló prostata-carcinómában szenvedő betegek vettek részt, akiknél a betegség progressziója vagy a RECIST kritériumok alapján mérhető volt, vagy ezen kritériumok alapján nem volt mérhető, de a PSA-érték emelkedést mutatott, vagy új léziók jelentek meg, és a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) szerinti 0–2-es performance státusszal rendelkeztek. A betegeknek további feltételeknek kellett megfelelni: neutrophyl granulocyt $> 1500/\text{mm}^3$, thrombocyt $> 100\,000/\text{mm}^3$, haemoglobin $> 10\text{ g/dl}$, kreatinin $< 1,5 \times \text{ULN}$, összbilirubin $< 1 \times \text{ULN}$, GOT és GPT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Azok a betegek, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, vagy az elmúlt 6 hónapon belül myocardialis infarctus szerepel vagy azok, akiknél kezeletlen arrhythmák, angina pectoris és/vagy magas vérnyomás állnak fenn, nem vehettek részt a vizsgálatban.

A demográfia tulajdonságok, beleértve az életkort, a rasszokat és az ECOG-performance státuszt (0-2), kiegyensúlyozott volt a két vizsgálati csoportban. A JEV-TANA-csoportban az átlagéletkor 68 év volt (46-92 közötti tartományban) és a rasszbeli megoszlás a következő volt: 83,9% fehér, 6,9% ázsiai/keleti, 5,3% feketebőrű és 4% egyéb.

A kezelési ciklusok átlagos száma 6 volt a JEV-TANA-csoportban és 4 a mitoxantron-csoportban. Azon betegek aránya, akik a teljes kezelésben részesültek (10 ciklus), 29,4% volt a JEV-TANA-csoportban és 13,5% a komparátor-csoportban.

A teljes túlélési idő lényegesen hosszabb volt a JEV-TANA-csoportban, mint a mitoxantron-csoportban (15,1 hónap vs. 12,7 hónap), a halálozási kockázat 30%-kal csökkent a mitoxantronhoz képest (lásd 3. táblázat és 1. ábra).

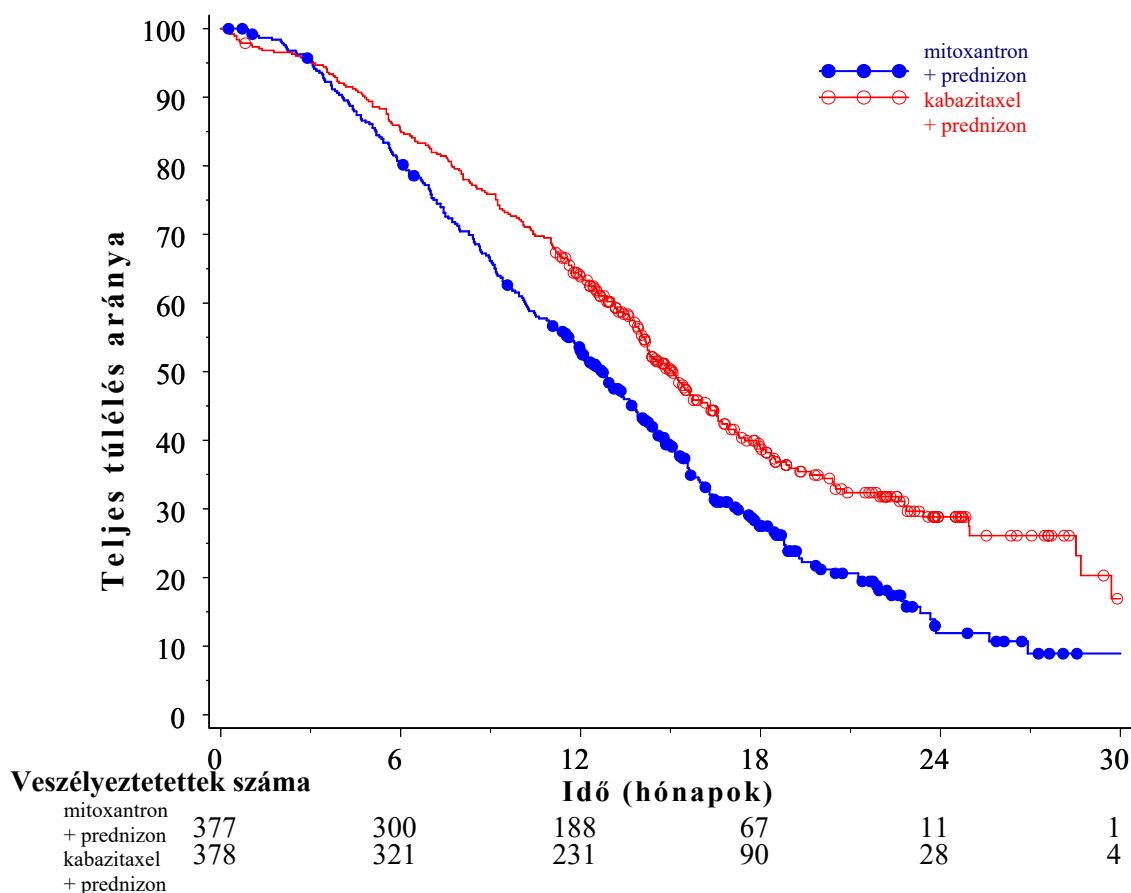
Egy 59 betegből álló alcsoport előzetesen $< 225\text{ mg/m}^2$ kumulatív docetaxel dózist kapott (29 beteg a JEV-TANA-karon, 30 beteg a mitoxantron karon). Ebben a betegcsoportban nem volt lényeges különbség a teljes túlélés tekintetében (relatív hazard [HR] [95%-os CI] 0,96 [0,49–1,86]).

3. táblázat – A JEV-TANA hatásossága az EFC6193 vizsgálatban kasztrációrezisztens metasztatizáló prostata-carcinómában szenvedő betegek kezelése esetén

	JEV-TANA + prednizon n = 378	mitoxantron + prednizon (n = 377)
Teljes túlélés		
Elhalálozott betegek száma (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Átlagos túlélés (hónap) (95% CI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Relatív hazard (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59–0,83)	
p-érték	$< 0,0001$	

¹A Cox-modell segítségével becsült HR; kevesebb mint 1 értékű kockázati arány a JEV-TANA javára.

1. ábra: Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbék (EFC6193)



A JEVTANA-karon a mitoxantron-karhoz képest javult a progressziómentes túlélés: 2,8 (2,4–3,0) hónap vs. 1,4 (1,4–1,7), HR: (95%-os CI) 0,74 (0,64–0,86), $p < 0,0001$.

A JEVTANA-karon a 14,4%-os (95%-os CI: 9,6–19,3) tumor válaszadási arány lényegesen magasabb volt a mitoxantronnal kezelt betegeknél megfigyelt 4,4%-kal összehasonlítva (95%-os CI: 1,6–7,2), $p = 0,0005$.

A PSA másodlagos végpontok pozitívak voltak a JEVTANA vizsgálati karon. A JEVTANA-karon 6,4 hónap alatt (95%-os CI: 5,1–7,3) (medián érték) figyelt meg PSA-progressziót, míg ez a mitoxantron-karon 3,1 hónap alatt (95%-os CI: 2,2–4,4) következett be, HR: 0,75 hónap (95%-os CI: 0,63–0,90), $p = 0,0010$. A JEVTANA-karon 39,2%-os volt a PSA-válasz (95%-os CI: 33,9–44,5), a mitoxantronnal kezelt betegeknél megfigyelt 17,8%-os válasszal szemben (95%-os CI: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

Nem volt statisztikai különbség a két kezelési kar között a fájdalom progressziója és a fájdalom válasz tekintetében.

Egy non-inferioritási, multicentrikus, multinacionális, randomizált, nyílt-elrendezésű, fázis III vizsgálatban (EFC11785 vizsgálat) 1200 kasztrációrezisztens, metasztatizáló, prostata-carcinómában szenvedő, korábban docetaxelt tartalmazó kezelési séma szerint kezelt beteget randomizáltak vagy 25 mg/m² (n = 602) vagy 20 mg/m² kabazitaxel-dózisa (n = 598). A teljes túlélés (Overall survival=OS) volt az elsődleges hatásossági végpont.

A vizsgálat elérte az elsődleges célját, annak bizonyítását, hogy a 20 mg/m² kabazitaxellel végzett kezelés nem rosszabb, mint a 25 mg/m² kabazitaxellel végzett kezelés (lásd 4. táblázat).

A betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékánál ($p < 0,001$) volt észlelhető PSA-válasz a 25 mg/m² kabazitaxel-csoportban (42,9%) a 20 mg/m² kabazitaxel-csoportéhoz képest (29,5%). A PSA-progresszió statisztikailag szignifikánsan magasabb kockázatát figyelték meg a 20 mg/m²-es dózissal kezelteknél, mint a 25 mg/m²-es dózissal kezelteknél (HR 1,195; 95%-os CI: 1,25–1,393). Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az egyéb másodlagos végpontok (progressziómentes túlélés/PFS/, tumor és fájdalom válasz, tumor és fájdalom rosszabbodása, és a FACT-P (Functional Assessment of Carcinoma Therapy-Prostate) 4 alkategóriája tekintetében.

4. táblázat - Teljes túlélés az EFC11785 klinikai vizsgálatban a 25 mg/m² kabazitaxelt alkalmazó karon, illetve a 20 mg/m² kabazitaxelt alkalmazó karon
(Kezelési szándék szerinti analízis) – Hatásossági elsődleges végpont

	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Teljes túlélés		
Halálozások száma, n (%)	497 (83,1%)	501 (83,2%)
Átlagos túlélés (95%-os CI) (hónapok)	13,4 (12,19–14,88)	14,5 (13,47–15,28)
Relatív házárdb		
CBZ25+PRED képest	1,024	-
1-oldalas 98,89%-os UCI	1,184	-
1-oldalas 95%-os LCI	0,922	-

CBZ20=Kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Kabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednizon/Prednizolon
CI=konfidencia intervallum, LCI=konfidencia intervallum alsó határértéke, UCI= konfidencia intervallum felső határértéke

a Relatív házárdb becslése a Cox-féle arányos házárdb regressziós modellje alapján történik. Az 1-nél kisebb relatív házárdb azt jelenti, hogy a 20 mg/m² kabazitaxelnek a 25 mg/m² kabazitaxelhez viszonyítva kisebb a kockázata.

A 25 mg/m² kabazitaxel EFC11785 klinikai vizsgálatban észlelt biztonságossági profilja minőségileg és mennyiségileg hasonló volt ahhoz, mint amit az EFC6193 vizsgálatban megfigyeltek. Az EFC11785 klinikai vizsgálat a kabazitaxel 20 mg/m²-es dózisának jobb biztonságossági profilját mutatta.

5. táblázat - A biztonságossági adatok összefoglalása az EFC11785 klinikai vizsgálatban a 25 mg/m² kabazitaxelt alkalmazó karon, illetve a 20 mg/m² kabazitaxelt alkalmazó karon

	CBZ20+PRED n = 580	CBZ25+PRED n = 595
Kezelési ciklusok átlagos száma/ a kezelések átlagos időtartama	6/ 18 hét	7/ 21 hét
Csökkentett dózist kapó betegek száma		25-ről 20 mg/m ² -re: 128 (21,5%) 20-ről 15 mg/m ² -re: 19 (3,2%) 15-ről 12 mg/m ² -re: 1 (0,2%)
n (%)	20-ről 15 mg/m ² -re: 58 (10,0%) 15-ről 12 mg/m ² -re: 9 (1,6%)	
Minden súlyossági fokot tartalmazó mellékhatások^a (%)		
Hasmenés	30,7	39,8
Hányinger	24,5	32,1
Fáradtság	24,7	27,1
Haematuria	14,1	20,8

Asthenia	15,3	19,7
Étvágycsökkenés	13,1	18,5
Hányás	14,5	18,2
Székrekedés	17,6	18,0
Hátfájás	11,0	13,9
Klinikai neutropenia	3,1	10,9
Húgyúti fertőzés	6,9	10,8
Perifériás szenzoros neuropathia	6,6	10,6
Dysgeusia	7,1	10,6

≥ 3 súlyossági fokú mellékhatások^b (%)

Klinikai neutropenia	2,4	9,6
Lázás neutropenia	2,1	9,2

Haematologiai eltérések^c (%)

≥ 3 súlyossági fokú neutropenia	41,8	73,3
≥ 3 súlyossági fokú anaemia	9,9	13,7
≥ 3 súlyossági fokú thrombocytopenia	2,6	4,2

CBZ20=Kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Kabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednizon/Prednizolon

a A 10%-nál nagyobb gyakorisággal előforduló, minden súlyossági fokozatot tartalmazó mellékhatások

b 5%-nál nagyobb gyakoriságú, ≥ 3 súlyossági fokú mellékhatások

c Laboratóriumi értékek alapján

Egy prospektív, nemzetközi, randomizált, aktív-kontrollos, nyílt elrendezésű, IV. fázisú vizsgálatba (LPS14201/CARD study) 255, metasztatizáló, kasztrációrezisztens prostata-carcinomában szenvedő olyan beteget randomizáltak, akik korábban bármilyen, docetaxelt tartalmazó kezelési protokollt és androgén-receptort célzó kezelést (abirateron vagy enzalutamid, és a betegség progrediált a kezelés megkezdését követő 12 hónapon belül) kaptak. A randomizált betegek vagy 25 mg/m² JEVTANA-t kaptak háromhetente és naponta egyszer 10 mg prednizont/prednizolont (n=129), vagy pedig androgén-receptort célzó kezelést (1000 mg abirateron naponta egyszer + 5 mg prednizon/prednizolon naponta kétszer, vagy 160 mg enzalutamid naponta egyszer) (n=126). A PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2, 2. prosztatarák munkacsoport) definíciója szerinti radiológiai progressziómentes túlélés (radiographic progression free-survival, rPFS) volt elsődleges végpont volt. Amásodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés, a progressziómentes túlélés, a PSA válasz és a tumor válasz. A demográfiai adatok és a betegségjellemzők hasonlóak voltak a kezelési karok között. Kiinduláskor a medián életkor 70 év volt és a betegek 95%-ának ECOG teljesítményszámuk 0-1 volt medián Gleason pontszáma pedig 8. A betegek 61%-a kapott korábban androgén-receptort célzó kezelést a korábbi docetaxel-kezelés után.

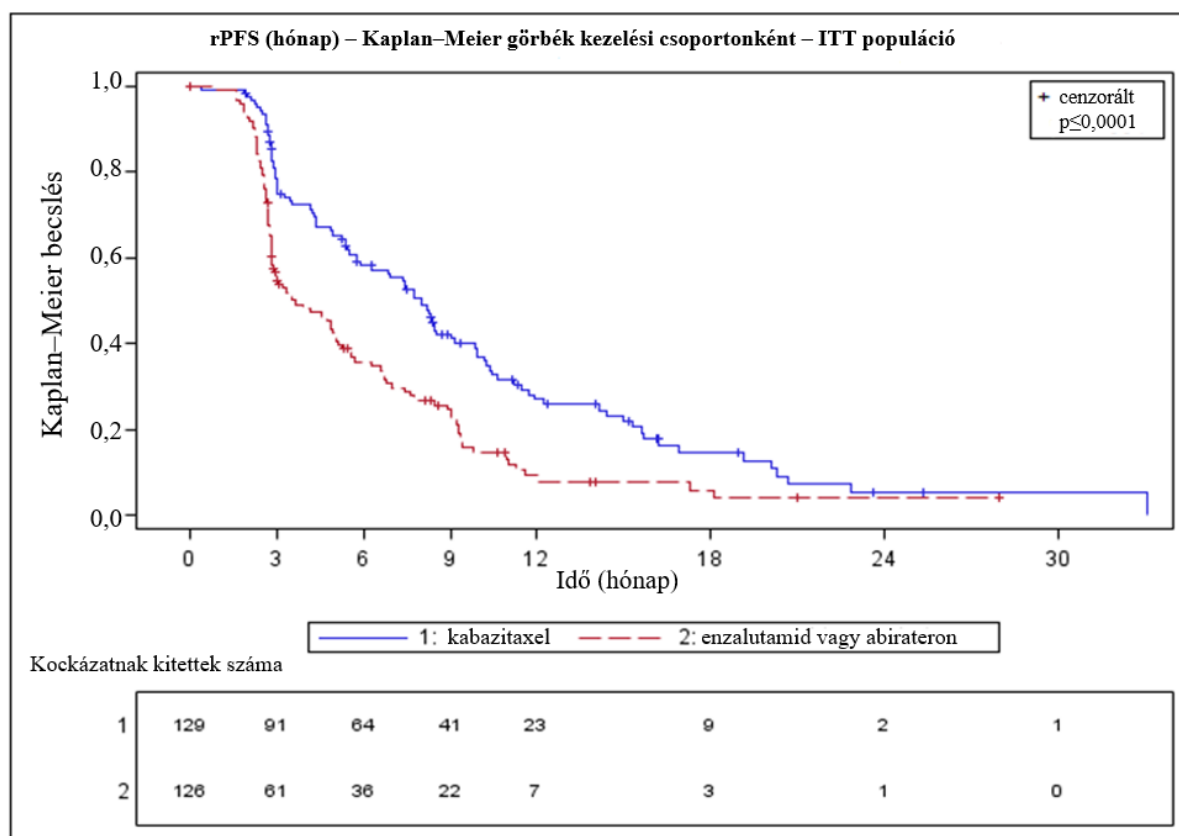
A vizsgálatban teljesült az elsődleges végpont: a radiológiai progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a JEVTANA esetében az androgén-receptort célzó kezeléssel összehasonlítva (8 hónap vs. 3,7 hónap), a radiológiai progresszió kockázata pedig 46%-kal csökkent az androgén-receptort célzó kezeléssel összehasonlítva (lásd 6. táblázat és 2. ábra)

6. táblázat - A JEV TANA hatásossága a CARD vizsgálatban, metasztatizáló, kasztrációrezisztens prostata-carcinómában szenvedő betegek kezelésében (kezelési szándék szerinti [intent-to-treat] elemzés) - radiológiaiprogresszió-mentes túlélés (rPFS)

	JEVTANA + prednizon/prednizolon + G-CSF n=129	Androgén-receptort célzó kezelés: abirateron + prednizon/prednizolon vagy enzalutamid n=126
Az események száma a zárás (cut-off) időpontjába (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Medián rPFS (hónap) (95%-os CI)	8,0 (5,7–9,2)	3,7 (2,8–5,1)
Relatív hazard (RH) (95%-os CI)	0,54 (0,40-0,73)	
p-érték ¹	< 0,0001	

¹stratifikált log-rang-próba, szignifikanciaküszöb = 0,05

2. ábra – Elsődleges végpont: A radiológiaiprogresszió-mentes túlélés Kaplan–Meier-görbével ábrázolva (ITT populáció)



A „+” jelek a cenzorált adatokat jelölik

A randomizációkor használt stratifikációs tényezőkön alapuló, tervezett alcsoport elemzések relatív hazardja, az rPFS esetében 0,61 (95%-os CI: 0,39–0,96) volt a docetaxel-kezelés előtt androgén-receptort célzó kezelésben részesült betegeknél és 0,48 (95%-os CI: 0,32–0,70) volt a docetaxel-kezelés után androgén-receptort célzó kezelésben részesült betegeknél.

A JEV TANA statisztikailag jobb volt az androgén-receptort célzó komparátoroknál mindegyik alfa-védett, fő másodlagos végpontot illetően, ideértve a teljes túlélést (13,6 hónap a JEV TANA karon versus 11,0 hónap az androgén-receptort célzó kezelési karon, RH: 0,64, 95%-os CI: 0,46–0,89; p=0,008), a progressziómentes túlélést (4,4 hónap a JEV TANA karon versus 2,7 hónap az androgén-

receptort célzó kezelési karon, RH: 0,52; 95%-os CI: 0,40–0,68), a megerősített PSA-választ (36,3% a JEV TANA karon versus 14,3% az androgén-receptort célzó kezelési karon, $p=0,0003$) és a legjobb tumorválaszt (36,5% a JEV TANA karon versus 11,5% az androgén-receptort célzó kezelési karon, $p=0,004$).

A 25 mg/m² dózisban alkalmazott JEV TANA CARD vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profilja összességében hasonló volt a TROPIC és a PROSELICA vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profilhoz (lásd 4.8 pont). A ≥ 3 súlyossági fokozatú nemkívánatos események incidenciája 53,2% volt a JEV TANA karon és 46,0% volt androgén-receptort célzó kezelési karon. A ≥ 3 súlyossági fokozatú súlyos nemkívánatos események incidenciája 31,7% volt a JEV TANA karon és 37,1% volt androgén-receptort célzó kezelési karon. Azon betegek incidenciája, akiknél nemkívánatos események miatt végleg abbahagyták a kezelést 19,8% volt a JEV TANA karon és 8,1% volt androgén-receptort célzó kezelési karon. Azon betegek incidenciája, akiknél halálos kimenetelű nemkívánatos esemény jelentkezett 5,6% volt a JEV TANA karon és 10,5% volt androgén-receptort célzó kezelési karon.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a JEV TANA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől prostata-carcinoma indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A JEV TANA-kezelést egy nyílt, multicentrikus I/II. fázisú vizsgálatban összesen 39 gyermekgyógyászati betegnél (4–18 évesek a vizsgálat I. fázisú részében, és 3–16 évesek a vizsgálat II. fázisú részében) értékelték. A II. fázisú rész nem bizonyította a monoterápiában 30 mg/m² dózisban alkalmazott kabazitaxel hatásosságát rekurrens vagy refrakter, diffúz, intrinsic ponticus gliomában (DIPG = diffuse intrinsic pontine glioma) és high grade gliomában (HGG = high grade glioma) szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Populációs farmakokinetikai elemzést végeztek 170 beteg körében, köztük előrehaladott szolid tumoros ($n = 69$), metasztatizáló emlő carcinomás ($n = 34$) és metasztatizáló prostata-carcinomás ($n = 67$) betegekkal. Ezek a betegek hetente vagy háromhetente 10–30 mg/m² dózisban kabazitaxel-kezelésben részesültek.

Felszívódás

25 mg/m² kabazitaxel 1 órás intravénás adagolását követően metasztatizáló prostata-carcinomás betegeknél ($n = 67$) a C_{max} 226 ng/ml volt (variációs együttható [CV]: 107%), és ezt az értéket az 1 órás infúzió végére érték el (T_{max}). Az átlagos AUC 991 ng•h/ml volt (CV 34%).

Nem mutatkozott nagymértékű eltérés a dózis arányosságban 10–30 mg/m² dózisokkal kezelt, előrehaladott szolid tumoros betegeknél ($n = 126$).

Eloszlás

A megoszlási térfogat (V_{ss}) dinamikus egyensúlyi állapotban 4870 l volt (2640 l/m² egy 1,84 m² medián kiindulási testfelülettel [BSA] rendelkező beteg esetén).

In vitro, a kabazitaxel humán szérum fehérjékhez való kötődése 89–92% volt, és 50 000 ng/ml-ig nem volt telítendő, amely magába foglalja a klinikai vizsgálatok során megfigyelt maximális koncentrációt. A kabazitaxel főleg a humán szérum albuminhoz (82,0%) és lipoproteinekhez (87,9% HDL, 69,8% LDL és 55,8% VLDL esetén) kötődik. Az *in vitro* vér/plazma-koncentráció aránya emberi vérben 0,90 és 0,99 között volt, jelezve, hogy a kabazitaxel egyenlő mértékben oszlott meg a vér és a plazma között.

Biotranszformáció

A kabazitaxel extenzíven metabolizálódik a májban ($> 95\%$), főleg a CYP3A-izoenzim által (80–90%-ban). A kabazitaxel a fő keringő vegyület a humán plazmában. Hét metabolitot azonosítottak a plazmában (köztük az O—demetiláció során képződő 3 aktív metabolitot) az anyavegyület expozíciójának 5%-áért felelős fő metabolittal együtt. A kabazitaxel kb. 20 metabolitja választódik ki a humán vizeletbe és székletbe.

In vitro vizsgálatok alapján, a klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazott kabazitaxel esetén fennáll azon gyógyszerek gátlásának potenciális kockázata, amelyek főként a CYP3A szubsztrátjai. Egy klinikai vizsgálat azonban azt mutatta, hogy a kabazitaxel (25 mg/m² egyszeri, egyórás infúzióban alkalmazva) nem módosította a midazolam, egy CYP3A kontroll-szubsztrát, plazmaszintjeit. Ezért terápiás dózisok esetén, a CYP3A szubsztrátok kabazitaxellel történő együttes alkalmazásának várhatóan semmilyen klinikai következménye nincs.

Más gyógyszerek esetében, amelyek egyéb CYP-enzimek szubsztrátjai (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 és 2D6) nem áll fenn ennek a gátlásnak a potenciális kockázata. Valamint nem áll fenn olyan gyógyszerek kabazitaxel általi indukciójának kockázata sem, amelyek a CYP1A, CYP2C9- és CYP3A-szubsztrátjai. A kabazitaxel *in vitro* nem gátolja a warfarin CYP2C9 által mediált, 7-hidroxi warfarinná történő átalakulásának fő biotranszformációs útját. Ezért *in vivo* nem várható farmakokinetikai interakció a kabazitaxel és a warfarin között.

A kabazitaxel *in vitro* nem gátolta a multidrog-rezisztencia fehérjét (MRP): MRP1, MRP2 vagy az organikus kation transzportereket (OCT1). A kabazitaxel, a klinikai alkalmazás során megfigyelt koncentrációk legalább 15-szörösénél gátolta a P-glikoprotein (PgP) (digoxin, vinblasztin), az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP) (metotrexát) és az organikus anion transzport polipeptid OATP1B3 (CKK8) transzportját, míg az OATP1B1(ösztadiol-17-béta-glukuronid) transzportját a klinikai alkalmazás során megfigyelt koncentrációk csupán 5-szörösénél gátolta. Következésképpen 25 mg/m² dózissnál az MRP, OCT1, PgP, BCRP és OATP1B3 szubsztrátokkal való kölcsönhatás kockázatának előfordulása *in vivo* nem valószínű. Lehetséges kölcsönhatás OATP1B1-transzporterekkel, nevezetesen az infúziós-kezelés ideje alatt (1 óra) és annak befejezését követően 20 percig (lásd 4.5 pont).

Elimináció

A [¹⁴C]-kabazitaxel 25 mg/m² dózisának 1 órás intravénás infúzióban történő alkalmazását követően az alkalmazott dózis mintegy 80%-a 2 héten belül kiválasztódott. A kabazitaxel főként a széklettel választódik ki nagyszámú metabolit formájában (az alkalmazott dózis 76%-a), míg a kabazitaxel és metabolitjainak a vesén át történő kiválasztódása az alkalmazott dózissal kevesebb, mint 4%-át teszi ki (2,3% változatlan formában a vizelettel ürül).

A kabazitaxel 48,5 l/h magas plazma-clearance-t (26,4 l/h/m² egy 1,84 m² medián kiindulási testfelülettel [BSA] rendelkező beteg esetén) és 95 órás, hosszú terminális felezési időt mutatott.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A populációs farmakokinetikai analízis során 65 éves és annál idősebb 70 betegnél (57 beteg 65 -75 év között és 13 beteg 75 év felett) az életkor nem befolyásolta a kabazitaxel farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A JEVTANA biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

Májkárosodás:

A kabazitaxel elsősorban hepaticus metabolizmus útján eliminálódik.

Egy 43, kizárólag májkárosodásban szenvedő carcinomás beteggel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy az enyhe (összbilirubin $> 1 - \leq 1,5 \times \text{ULN}$ vagy GOT $> 1,5 \times \text{ULN}$) vagy közepes fokú májkárosodás (összbilirubin $> 1,5 - \leq 3,0 \times \text{ULN}$) nem befolyásolta a kabazitaxel farmakokinetikáját. A kabazitaxel maximálisan tolerálható dózisa 20 mg/m^2 illetve 15 mg/m^2 volt.

Három, súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegnél (összbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$), 39%-os clearance-csökkenést figyeltek meg az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegekkel összehasonlítva, amely arra utal, hogy a súlyos fokú májkárosodás hatással van a kabazitaxel farmakokinetikájára. A kabazitaxel maximálisan tolerálható dózisát nem határozták meg súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A biztonságossági és tolerálhatósági adatok alapján a kabazitaxel dózisát csökkenteni kell enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2, 4.4 pont). A JEVTANA ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

A kabazitaxel minimális mértékben választódik ki a vesén keresztül (a dózis 2,3%-a). A populációs farmakokinetikai analízis során, amelyet 170 beteg körében végeztek, akik közül 14 közepes fokú vesekárosodásban ($30-50 \text{ ml/perc}$ kreatinin-clearance) és 59 enyhe vesekárosodásban ($50-80 \text{ ml/perc}$ kreatinin-clearance) szenvedett, az enyhe - közepes vesekárosodás nem befolyásolta jelentős mértékben a kabazitaxel farmakokinetikáját. Ezt megerősítette egy normális (8 beteg), valamint közepes mértékben (8 beteg) vagy súlyosan károsodott (9 beteg) vesefunkciójú szolid tumoros betegekkel végzett összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat, amelyben a betegek több ciklusban kaptak legfeljebb 25 mg/m^2 kabazitaxelt egyszeri intravénás infúzióban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Klinikai vizsgálatok során nem, de kutyáknál egyszeri dózist követően, 5 naponta, illetve hetente történő adagolás során a klinikai expozíciós szintnél alacsonyabb szintű expozíciónál megfigyelt mellékhatások, amelyek potenciális klinikai jelentőséggel bírnak a következők voltak: a májban arteriolaris/periarteriolaris necrosis, epeúti hyperplasia és/vagy hepatocellularis necrosis (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatok során nem, de patkányokban végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során a klinikai expozíciós szintnél magasabb szintű expozíciónál megfigyelt mellékhatások, amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a következők voltak: subcapsuláris lencserost vizenyővel/degenerációval járó szembetegségeket. Ezek a hatások 8 hét után részben reverzibilisek voltak.

Kabazitaxellel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A kabazitaxel nem indukált mutációkat a bakteriális reverz mutációs (Ames) teszt során. Nem bizonyult klasztogénnek egy humán lymphocytákkal végzett *in vitro* teszt során (nem indukálta a strukturális kromoszóma aberrációt, de növelte a polyploid sejtek számát) és patkányokkal végzett *in vivo* teszt során fokozta a micronucleus-képződést. Ezek az (aneugén mechanizmuson keresztül) genotoxicitási eredmények együtt járnak a vegyület farmakológiai aktivitásával (a tubulin-depolimerizáció gátlása).

A kabazitaxel nem érintette a párzási képességet vagy a termékenységet a kezelt hím patkányoknál. Azonban ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban az ondóhólyag degenerációját és a herékben az ondócsatornácskák (tubuli seminiferi) atrophiját figyelték meg patkányokban, és a herék degenerációját (minimális epithelialis sejtnecrosis a mellékherében) kutyákban. Az expozíció az állatoknál hasonló vagy alacsonyabb volt, mint az embereknél, akik klinikai jelentőséggel bíró dózisban kaptak kabazitaxelt.

A 6–17. gesztációs nap során napi egyszeri intravénás kezelésben részesülő nőtény patkányokban a kabazitaxel az anyai toxicitáshoz kapcsolódó embryofoetális toxicitást okozott, amely magzati halálozás és késői csontosodással társuló, csökkent átlagos magzati testsúly formájában mutatkozott.

Az expozíció az állatoknál alacsonyabb volt, mint az embereknél, akik klinikai jelentőséggel bíró dózisban kaptak kabazitaxelt. A kabazitaxel patkányokban átjutott a placentán.

Patkányokban a kabazitaxel és metabolitjai a 24 órán át adott dózis mintegy 1,5%-áig kiválasztódnak az anyatejbe.

A környezeti ártalmak értékelése (ERA)

A környezeti ártalmakat értékelő vizsgálatok eredményei alapján a JEVTANA alkalmazása nem veszélyeztet jelentős mértékben a vízi környezetet (lásd 6.6 pontot a fel nem használt készítmények megsemmisítésére vonatkozóan).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Koncentrátum

Poliszorbát 80

Citromsav

Oldószer

96%-os etanol

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Az oldatos infúzió elkészítéséhez és alkalmazásához nem alkalmazhatóak PVC infúziós zsákok vagy palackok vagy poliuretán infúziós szerelvények.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Az injekciós üveg felbontása után

A koncentrátumot és az oldószert tartalmazó injekciós üveg tartalma felbontás után azonnal felhasználható. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős.

A koncentrátum oldószerral történő kezdeti felhígítását követően

Az alkalmazás alatti kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (15 °C–30 °C) bizonyítottan 1 óra. Mikrobiológiai szempontból az elkészített koncentrátum-oldószer keveréket azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős és normál esetben 2 °C–8 °C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

Az infúziós zsákban/palackban történő végső hígítást követően

Az infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (15 °C–30 °C) bizonyítottan 8 óra (beleértve az 1 órás infúziós időt), hűtőben tárolva pedig bizonyítottan 48 óra (beleértve az 1 órás infúziós időt).

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős és normál esetben 2 °C–8 °C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
Hűtőszekrényben nem tárolható!

A gyógyszer felbontása és hígítása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomag egy injekciós üveg koncentrátumot és egy injekciós üveg oldószert tartalmaz:

- Koncentrátum: 1,5 ml koncentrátum egy 15 ml-es átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú) szürke klorobutil gumidugóval, alumínium zárókupakkal lezárva és világoszöld műanyag lepattintható kupakkal ellátva. Mindegyik 1,5 ml névleges térfogatú injekciós üveg 60 mg kabazitaxelt tartalmaz (töltet térfogat: 73,2 mg kabazitaxel/1,83 ml). Ezt a töltet térfogatot a JEVTANA fejlesztése során határozták meg a premix elkészítése során bekövetkező folyadékvesztesség kompenzálására. Ez a töltetrámérés biztosítja, hogy a JEVTANA-hoz való oldószert **teljes** tartalmával történő hígítás után 6 ml minimálisan kinyerhető 10 mg/ml JEVTANA premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 60 mg/injekciós üveg mennyiségnek.
- Oldószert: 4,5 ml oldószert egy 15 ml-es átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú) szürke klorobutil gumidugóval, arany színű alumínium zárókupakkal lezárva és szintelen műanyag lepattintható kupakkal ellátva. Mindegyik injekciós üveg névleges térfogata 4,5 ml (töltet térfogat: 5,67 ml). Ezt a töltet térfogatot a fejlesztés során határozták meg és ez a töltetrámérés biztosítja, hogy a 60 mg JEVTANA-hoz való oldószert **teljes** tartalmával történő hígítás után 10 mg/ml koncentrációjú JEVTANA premix oldatot kapjunk.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A JEVTANA elkészítése és adagolása csak cytotoxicus szerek kezelésére kiképzett személyzet által végezhető. Várandós személy nem dolgozhat a készítménnyel. A többi daganatellenes szerhez hasonlóan a JEVTANA oldatok kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség, beleértve a biztonsági eszközök, személyes védőfelszerelések (pl. kesztyű) használatát és az elkészítési eljárásokat. Amennyiben a JEVTANA az elkészítés bármely fázisa során érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, akkor azt bő vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Mindig hígítsa fel az oldatos infúzióhoz való koncentrátumot a **teljes** mellékelt oldószerral, mielőtt az infúziós oldathoz adná.

A keverés és hígítás előtt figyelmesen olvassa el ezt az **EGÉSZ** szakaszt. A JEVTANA-t beadás előtt **KÉTSZER** kell hígítani. Kövesse az elkészítésre vonatkozó alábbi utasításokat.

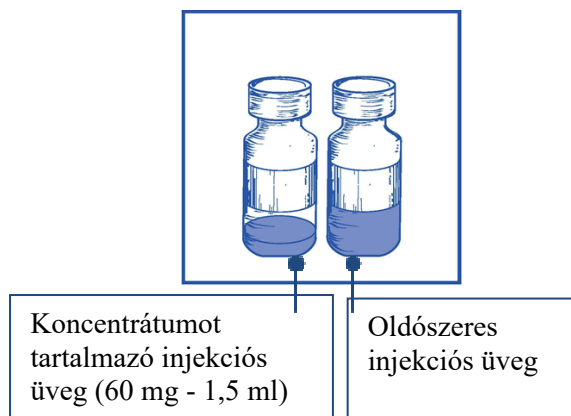
Megjegyzés: Mind a JEVTANA 60 mg/1,5ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 73,2 mg kabazitaxel/1,83 ml), mind az oldószert tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 5,67 ml) töltetrámérést tartalmaz a készítés során bekövetkező folyadékvesztesség kompenzálására. Ez a töltetrámérés biztosítja azt, hogy a mellékelt oldószert **TELJES** tartalmával történő hígítást követően az oldat 10 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz.

A következő kétlépéses hígítási folyamatot aseptikus módon kell elvégezni az oldatos infúzió elkészítésekor.

1. lépés: Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum kezdeti hígítása a mellékelt oldószerral.

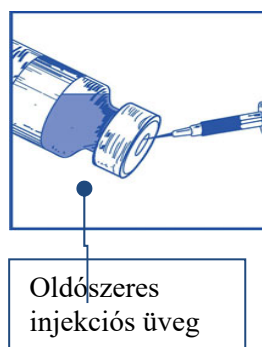
1.1 lépés

Ellenőrizze a koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és a mellékelt oldószert. A koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben lévő oldatnak és az oldószernak tisztának kell lennie.



1.2 lépés

Tűvel ellátott fecskendőt használva aszeptikus módon szívja fel a mellékelt oldószert **teljes** tartalmát az injekciós üveget részben felfordítva.

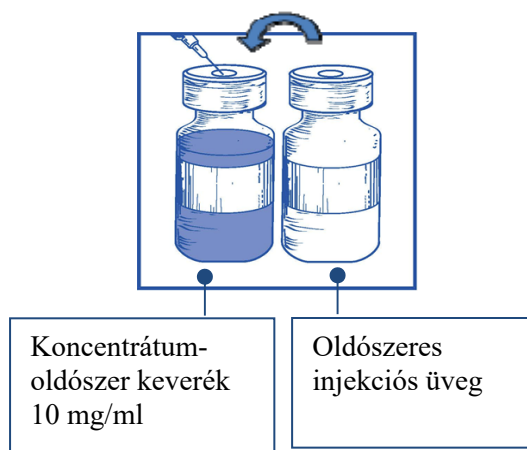


1.3 lépés

A fecskendő **teljes** tartalmát fecskendezze a megfelelő koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegbe.

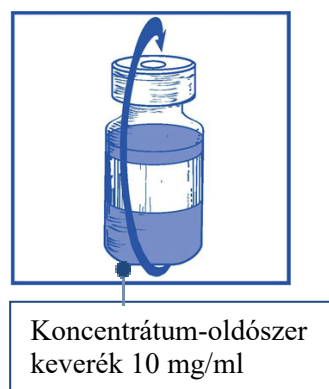
Ahhoz, hogy amennyire csak lehetséges csökkentse a habzást, az oldószert befecskendezésekor irányítsa a tűt a koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg belső falára, és lassan fecskendezze be.

Feloldás után a kapott oldat 10 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz.



1.4 lépés

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, és manuálisan, ismételten óvatosan felfordítva keverje össze mindaddig, amíg egy tiszta homogén oldatot nem kap. Ez körülbelül 45 másodpercig tarthat.



1.5 lépés

Hagyja ezt az oldatot körülbelül 5 percig állni, majd ellenőrizze, hogy az oldat homogén és tiszta-e.

Az normális, ha még ezután is megmarad a hab.



Koncentrátum-oldószer keverék 10 mg/ml

Az így kapott koncentrátum-oldószer keverék 10 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz (legalább 6 ml beadható térfogatú oldat). A második hígítást azonnal (1 órán belül) el kell végezni, a 2. lépésben részletezettek szerint.

Az előírt adag beadásához egynél több koncentrátum-oldószer keverékre is szükség lehet a beteg számára.

2. lépés: Oldatos infúzióvá történő második (végső) hígítás

2.1 lépés

Aszeptikus módon szívja ki a koncentrátum-oldószer-keverékből (10 mg/ml kabazitaxel) a szükséges mennyiséget egy beosztással ellátott és tűvel felszerelt fecskendővel. Példaként, egy 45 mg-os JEV TANA adaghoz például az 1. lépés során elkészített koncentrátum-oldószer keverékből 4,5 ml-re lenne szükség.

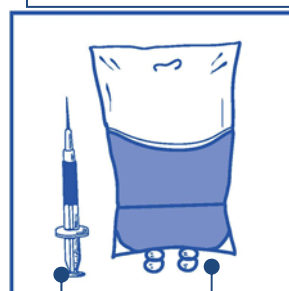
Mivel az oldatot tartalmazó üveg falán hab lehet, az 1. lépésben leírt elkészítést követően, az oldat felszíváskor célszerű a tűt a középpont felé irányítani.



Koncentrátum-oldószer keverék 10 mg/ml

2.2 lépés

Fecskendezze az oldatot egy 5%-os glükóz oldatos infúziót vagy 0,9%-os nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó PVC-mentes infúziós tartályba. Az elkészített infúziós oldat koncentrációjának 0,10 mg/ml és 0,26 mg/ml között kell lenni.



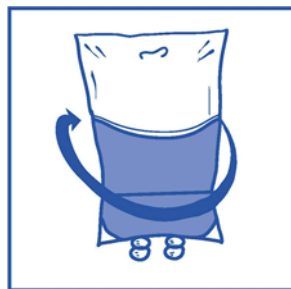
A szükséges mennyiségű koncentrátum-oldószer-keverék

5%-os glükózoldatos infúzió vagy 9 mg/ml (0,9%-os nátrium-klorid-oldatos infúzió

2.3 lépés

Távolítsa el a fecskendőt, és manuálisan, ringató

mozdulatokkal keverje össze az infúziós zsák vagy palack tartalmát.



2.4 lépés

Mint minden parenterális készítményt, az elkészített infúziós oldatot az alkalmazás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Mivel az infúziós oldat túltelített, idővel kikristályosodhat. Ebben az esetben az infúziós oldat nem használható fel, és meg kell semmisíteni.



Az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Mindazonáltal a felhasználhatóság ideje a 6.3 pontban leírt különleges tárolási körülmények között hosszabb lehet.

Egy 0,22 mikrométer névleges pórusméretű (0,2 mikrométeresként is ismert) az infúziós szerelékbe épített szűrő alkalmazása ajánlott az infúzió adásakor.

Ne használjon PVC infúziós tartályokat vagy poliuretán infúziós szereléket a JEVTANA elkészítésekor és alkalmazásakor.

A JEVTANA a felsoroltakon kívül semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/676/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 17.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. december 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

A gyógyszer kinyomtatott betegtájékoztatójának tartalmaznia kell az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

JEVTANA 60 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz
kabazitaxel

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 40 mg kabazitaxelt tartalmaz.
1,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként 60 mg kabazitaxelt tartalmaz.
A koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 73,2 mg kabazitaxel/1,83 ml) és az oldószer tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 5,67 ml) töltetrámérést tartalmaz a készítés során bekövetkező folyadékvesztés kompenzálására. Ez a töltetrámérés biztosítja azt, hogy **az oldószeres injekciós üveg TELJES tartalmával történő kezdeti hígítást** követően a kabazitaxel koncentráció 10 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg: poliszorbát 80 és citromsav.
Oldószer tartalmazó injekciós üveg: 96%-os etanol és injekcióhoz való víz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz.
1 db 1,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg és 1 db 4,5 ml oldószer tartalmazó injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszer használatos injekciós üvegek.

FIGYELEM: Kétlépéses hígítás szükséges. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra (infúzió) a végső hígítást KÖVETŐEN.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CYTOTOXICUS

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított oldat lejáratí idejére vonatkozóan olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/676/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KONCENTRÁTUMOT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

JEVTANA 60 mg steril koncentrátum
kabazitaxel

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

A TELJES mellékelt oldószerrel hígítandó

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,5 ml
10 mg/ml az első hígítást követően.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Oldatos intravénás infúzió a végső hígítást követően (lásd Betegtájékoztató).
Töltetramérést tartalmaz.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A JEVTANA OLDÓSZERE

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

A hígításhoz a TELJES tartalom felhasználandó (lásd Betegtájékoztató)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4,5 ml (96%-os etanol és injekciókhoz való víz).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Ez az injekciós üveg töltetmértékét tartalmaz.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

JEVTANA 60 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz kabazitaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a JEVTANA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a JEVTANA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a JEVTANA-t?
4. Lehetséges mellékhatások.
5. Hogyan kell a JEVTANA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a JEVTANA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ön gyógyszerének a neve JEVTANA, köznapi neve kabazitaxel. Ez egy „taxánok”-nak nevezett gyógyszercsoportba tartozik, amelyeket rákos daganatok kezelésére alkalmaznak.

A JEVTANA-t a prosztatarák előrehaladott eseteinek kezelésére alkalmazzák, amikor a beteg már egyéb kemoterápiás kezelésben részesült. A készítmény olyan módon hat, hogy meggátolja a sejtek növekedését és osztódását.

A kezelés részeként Ön minden nap szájon át kortikoszteroid készítményt (prednizont vagy prednizolont) is kap majd. Ezzel a másik gyógyszerrel kapcsolatosan kérjen felvilágosítást kezelőorvosától.

2. Tudnivalók a JEVTANA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a JEVTANA-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a kabazitaxelre, egyéb taxánokra, poliszorbát 80-ra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha az Ön fehérvérsejtjeinek száma túl alacsony (a neutrofil-szám $1500/\text{mm}^3$ vagy annál kevesebb),
- ha súlyosan beszűkült májműködése van,
- ha a közelmúltban sárgaláz elleni védőoltásban részesült, vagy hamarosan sárgaláz elleni védőoltást fog kapni.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, nem részesülhet JEVTANA-kezelésben. Ha bizonytalan benne, a JEVTANA-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden egyes J EVTANA-kezelés előtt v érvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizték, rendelkezik-e elegendő v érsejttel és megfelelő-e a máj- és veseműködése ahhoz, hogy J EVTANA-t kapjon.

Haladéktalanul értesítse orvosát, amennyiben:

- Önnél láza van. A J EVTANA-kezelés ideje alatt nagyobb valószínűséggel csökken a fehérvérsejtszáma. Kezelőorvosa a fertőzés jeleinek megállapítása érdekében ellenőrizni fogja a v ért, illetve általános állapotát. A v érsejtek számának megőrzésére további gyógyszereket írhat fel Önnek. Alacsony v érsejtszámmal rendelkező embereknél életveszélyes fertőzések alakulhatnak ki. A fertőzés legkorábbi jele a láz lehet, ezért minden esetben értesítse kezelőorvosát, ha lázat észlel.
- élete során bármikor allergiás volt. A J EVTANA-kezelés során súlyos allergiás reakciók léphetnek fel.
- Önnél súlyos vagy hosszan tartó hasmenés, hányinger vagy hányás jelentkezik. Ezen események bármelyike súlyos kiszáradást okozhat. Orvosi kezelésre lehet szüksége.
- a kezén vagy a lábán zsibbadást, bizsergést, égő érzést vagy érzéscsökkenést tapasztal.
- belet érintő vérzési rendellenessége van, széklete színe megváltozott vagy hasi fájdalmat tapasztal. Súlyos vérzés és fájdalom esetén kezelőorvosa le fogja állítani a J EVTANA-kezelést, mivel a J EVTANA fokozhatja a vérzés vagy a bélfal kilyukadásának kockázatát.
- Önnél veseproblémái vannak.
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződését tapasztalja, vizelete sötétebb, erős hányinger vagy hányás jelentkezik Önnél, mert ezek májprobléma jelei vagy tünetei lehetnek.
- a napi vizeletmennyiség jelentős növekedését vagy csökkenését tapasztalja.
- vér van a vizeletében.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Orvosa csökkentheti a J EVTANA adagját, vagy leállíthatja a kezelést.

Egyéb gyógyszerek és a J EVTANA

Kérjük, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a nővért a jelenleg vagy nemrégiben szedett gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a J EVTANA működésének módját, vagy a J EVTANA befolyásolhatja más gyógyszerek működését. Az alábbi gyógyszerek tartoznak ezek közé:

- ketokonazol, rifampicin (fertőzések kezelésére használt szerek);
- karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin (görcsrohamok kezelésére használt szerek);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (depresszió és más állapotok kezelésére alkalmazott gyógynövény);
- sztatinok (úgy mint szimvasztatin, lovasztatin, atorvasztatin, rozuvasztatin vagy pravasztatin) (a vér koleszterinszintjének csökkentésére);
- valzartan (magasvérnyomás kezelésére);
- repaglinid (cukorbetegség/diabétesz kezelésére).

Beszéljen kezelőorvosával mielőtt a J EVTANA-kezelés alatt védőoltásokat kapna.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A JEVTANA nem alkalmazható nőknél.

Védekezzen gumióvszerrel közösüléskor, amennyiben a partnere terhes, vagy teherbe eshet. A JEVTANA jelen lehet az ondóban, és hatással lehet a magzatra. A gyermeknemzés nem javasolt a kezelés ideje alatt és az azt követő 4 hónap során, és a kezelést megelőzően kérjen tanácsot a spermiumok konzerválása tekintetében, mivel a JEVTANA módosíthatja a nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer alkalmazása során fáradtság vagy szédülés jelentkezhet. Ebben az esetben ne vezessen járművet és ne kezeljen szerszámokat vagy gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

A JEVTANA etanolt (alkohol) tartalmaz

Ez a készítmény 573 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz oldószeres injekciós üvegenként. A készítmény ezen adagjában található alkoholmennyiség kevesebb mint 1 l sörnek vagy 5 ml bornak felel meg. A készítményben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz. Ha Ön alkoholfüggő, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

A JEVTANA poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 1,56 mg poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz 60 mg koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami megfelel 1,04 g/ml-nek (lásd 4.4 pont). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát. A poliszorbátok hatással lehetnek az Ön szív működésére és vérkeringésére (például szabálytalan vagy rendellenes szívverést, vagy alacsony vérnyomást okozhatnak).

3. Hogyan kell alkalmazni a JEVTANA-t?

Az alkalmazás módja

Ön antiallergiás gyógyszereket fog kapni a JEVTANA-kezelés megkezdése előtt az allergiás reakciók kockázatának csökkentése érdekében.

- A JEVTANA-t orvos vagy egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.
- A JEVTANA-t az alkalmazás előtt el kell készíteni (hígítani). A JEVTANA-kezelésével és beadásával kapcsolatos gyakorlati tudnivalók az orvosok, nővérek és gyógyszerészek számára ebben a betegtájékoztatóban olvashatóak.
- A JEVTANA cseppinfúzió formájában kerül beadásra valamelyik vénáján keresztül (intravénásan), kórházban, hozzávetőlegesen 1 óra alatt.
- A kezelés részeként naponta szájon át kortikoszteroid gyógyszereket (prednizon vagy prednizolon) is kell szednie.

Az alkalmazott mennyiség és az alkalmazás gyakorisága

- A szokásos adag az Ön testfelületétől függ. Orvosa kiszámítja az Ön négyzetméterben (m²) kifejezett testfelületét, és ez alapján meghatározza az Ön számára szükséges adagot.
- Az általános gyakorlat szerint háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatait és előnyeit.

Haladéktalanul forduljon orvoshoz, amennyiben az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli:

- láz (magas testhőmérséklet). Ez a mellékhatás gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet).
- a szervezet víztartalmának súlyos mértékű csökkenése (kiszáradás). Ez a mellékhatás gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet). Ez bekövetkezhet, ha Önnek súlyos vagy hosszantartó hasmenése, vagy láza van, vagy hány.
- súlyos vagy nem múló hasi fájdalom. Ezek a tünetek a gyomor, a nyelőcső vagy a bél kilyukadása (gasztrointesztinális perforáció) esetén jelentkezhetnek, és halálhoz is vezethetnek.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység) vagy fehérvérsejtszám (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet);
- csökkent vérlemezkeszám (amely fokozott vérzési kockázatot eredményez);
- étvágytalanság (kóros étvágytalanság);
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, hasmenést vagy székrekedést;
- hátfájás;
- véres vizelet;
- fáradtság, gyengeség vagy erőtlenség.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- az ízérzés megváltozása;
- légszomj;
- köhögés;
- hasi fájdalom;
- átmeneti hajhullás (az esetek többségében ismét megindul a normális hajnövekedés);
- ízületi fájdalom;
- húgyúti fertőzés;
- lázzal és fertőzéssel együtt járó fehérvérsejtszám-csökkenés;
- a kézen és a lábon zsibbadás, bizsergés, égő érzés vagy érzéscsökkenés;
- szédülés;
- fejfájás;
- vérnyomás-csökkenés vagy vérnyomás-emelkedés;
- kellemetlen érzés a gyomorban, gyomorégés vagy böfögés;
- gyomorfájdalom;
- aranyeresség;
- izomgörcsök;
- fájdalmas vagy gyakori vizelés;
- vizelettartási nehézségek;

- vesebetegség vagy veseproblémák;
- sebek a szájüregben vagy az ajkakon;
- fertőzések kialakulása vagy fertőzések kialakulásának kockázata;
- magas vércukorszint;
- álmatlanság;
- zavarodottság;
- szorongásérzés;
- érzékszavar vagy érzéskiesés, vagy fájdalomérzés hiánya a kézen illetve a lábon;
- egyensúlyzavarok;
- gyors vagy szabálytalan szívműködés;
- vérrögképződés az alsó végtagban vagy a tüdőben;
- kipirult bőr;
- száj- vagy torokfájás;
- vérzés a végbélből;
- kellemetlen érzés, gyengeség vagy fájdalom az izmokban;
- a lábak vagy lábszárak duzzanata;
- hidegrázás;
- körömrendellenességek (a köröm színének megváltozása vagy a köröm leválása).

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- alacsony káliumszint a vérben;
- fülcsengés;
- forró bőr;
- a bőr vörössége;
- a húgyhólyag gyulladása, ami akkor fordulhat elő, ha húgyhólyagjára korábban sugárkezelést kapott (a hólyaggyulladás a korábbi sugárkezelés következtében kialakuló, tünetekkel járó jelenség).

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Intersticiális tüdőbetegség (a tüdők köhögést és nehézlégzést okozó gyulladása).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a JEVTANA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegek címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható!

A JEVTANA tárolására és a felhasználási idejére vonatkozó adatok a hígítást követően, a közvetlen felhasználás előtt a „A Jevtana elkészítésére, kezelésére és az alkalmazására vonatkozó praktikus információk orvosok vagy más egészségügyi szakemberek számára” fejezetben kerülnek leírásra.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a JEVTANA?

A készítmény hatóanyaga a kabazitaxel. A koncentrátum milliliterenként 40 mg kabazitaxelt tartalmaz. Koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként 60 mg kabazitaxelt tartalmaz.

Az egyéb összetevők: poliszorbát 80 és citromsav a koncentrátumban és 96%-os etanol és injekcióhoz való víz az oldószerben (lásd 2 pont „JEVTANA alkoholt tartalmaz”).

Megjegyzés: Mind a JEVTANA 60 mg/1,5ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 73,2 mg kabazitaxel/1,83 ml), mind az oldószer tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 5,67 ml) töltetmértékét tartalmaz a készítés során bekövetkező folyadékvesztés kompenzálására. Ez a töltetmérték biztosítja azt, hogy a mellékelt oldószer **TELJES** tartalmával történő hígítást követően az oldat 10 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz.

Milyen a JEVTANA külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A JEVTANA koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum tiszta, sárga vagy barnássárga színű, olajos oldat.

Az oldószer tiszta és színtelen oldat.

Egy csomag JEVTANA tartalma:

- Egy db egyszer használatos, átlátszó injekciós üveg, szürke gumidugóval, alumínium zárókupakkal lezárva és világoszöld műanyag lepattintható kupakkal ellátva, mely 1,5 ml (névleges térfogat) koncentrátumot tartalmaz
- Egy db egyszer használatos, átlátszó injekciós üveg, szürke gumidugóval, aranyszínű alumínium zárókupakkal lezárva és színtelen műanyag lepattintható kupakkal ellátva, mely 4,5 ml (névleges térfogat) oldószer tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franciaország

Gyártók

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 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 ehf.
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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

**JEVTANA 60 MG KONCENTRÁTUM ÉS OLDÓSZER OLDATOS INFÚZIÓHOZ
KÉSZÍTMÉNY ELKÉSZÍTÉSÉRE, KEZELÉSÉRE ÉS AZ ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ PRAKTIKUS INFORMÁCIÓK ORVOSOK VAGY MÁS EGÉSZSÉGÜGYI
SZAKEMBEREK SZÁMÁRA**

Az erre vonatkozó információ a felhasználó számára a 3. és 5. pontban található.
Fontos, hogy elolvassa az eljárás teljes szövegét, mielőtt elkészítené az infúziós oldatot.

Inkompatibilitások

Ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve, amelyekkel a hígítás történik.

Lejáratí idő és a tárolásra vonatkozó különleges előírások

A JEV TANA 60 mg koncentrá t umra és oldószerre vonatkozóan:

30 °C feletti hőmérsékleten nem tárolható.

Hűtőszekrényben nem tárolható!

Az injekciós üveg felbontása után

A koncentrá t umot és az oldószert tartalmazó injekciós üveg tartalma felbontás után azonnal felhasználandó. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős. Mikrobiológiai szempontból a kétlépéses hígítási folyamatot ellenőrzött és aszeptikus körülmények között kell végezni (lásd alább az „Az elkészítés és a kezelésre vonatkozó óvintézkedések” pontot).

A JEV TANA 60 mg koncentrá t umnak az oldószert teljes tartalmával történő **kezdeti hígítását követően** az alkalmazás alatti kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten bizonyítottan 1 óra.

Az infúziós zsákban/palackban történő végső hígítást követően

Az infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (15 °C–30 °C) bizonyítottan 8 óra (beleértve az 1 órás infúziós időt), hűtőben tárolva pedig bizonyítottan 48 óra (beleértve az 1 órás infúziós időt).

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős és normál esetben 2 °C–8 °C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

Az elkészítés és a kezelésre vonatkozó óvintézkedések

A többi daganatellenes szerhez hasonlóan a JEV TANA oldatok kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség, beleértve a biztonsági eszközök, személyes védőfelszerelések (pl. kesztyű) használatát és az elkészítési eljárásokat.

Amennyiben a JEV TANA az elkészítés bármely fázisa során érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, akkor azt bő vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

A JEV TANA elkészítése és adagolása csak cytotoxicus szerek kezelésére kiképzett személyzet által végezhető. Várandós személy nem dolgozhat a készítménnyel.

Mindig hígítsa fel az oldatos infúzióhoz való koncentrá t umot a **teljes** mellékelt oldószerral, mielőtt az infúziós oldathoz adná.

Az elkészítés lépései

A keverés és hígítás előtt figyelmesen olvassa el ezt az **EGÉSZ** szakaszt. A JEVTANA-t beadás előtt **KÉTSZER** kell hígítani. Kövesse az elkészítésre vonatkozó alábbi utasításokat.

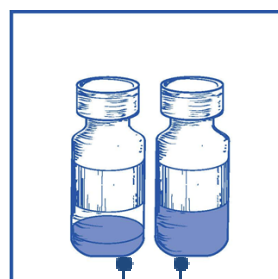
Megjegyzés: Mind a JEVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 73,2 mg kabazitaxel/1,83 ml), mind az oldószert tartalmazó injekciós üveg (töltet térfogat: 5,67 ml) töltetmértéket tartalmaz a készítés során bekövetkező folyadékvesztesség kompenzálására. Ez a töltetmérték biztosítja azt, hogy a mellékelt oldószer **TELJES** tartalmával történő hígítást követően az oldat 10 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz.

A következő kétlépéses hígítási folyamatot aseptikus módon kell elvégezni az oldatos infúzió elkészítésekor.

1. lépés: Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum kezdeti hígítása a mellékelt oldószerrel.

1.1 lépés

Ellenőrizze a koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és a mellékelt oldószert. A koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben lévő oldatnak és az oldószernek tisztának kell lennie.

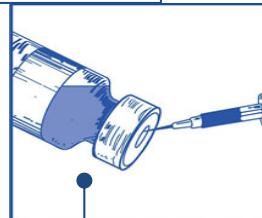


Koncentrátumot
tartalmazó injekciós
üveg (60 mg – 1,5 ml)

Oldószeres
injekciós üveg

1.2 lépés

Tűvel ellátott fecskendőt használva aseptikus módon szívja fel a mellékelt oldószer **teljes** tartalmát az injekciós üveg részben felfordítva.



Oldószeres
injekciós üveg

1.3 lépés

A fecskendő **teljes** tartalmát fecskendezze a megfelelő koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegbe.

Ahhoz, hogy amennyire csak lehetséges csökkentse a habzást, az oldószer befecskendezésekor irányítsa a tűt a koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg belső falára, és lassan fecskendezze be.

Feloldás után a kapott oldat 10 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz.



Koncentrátum–
Oldószer-keverék
10 mg/ml

Oldószeres
injekciós üveg

1.4 lépés

Távolítsa el a fecskendő és a tűt, és manuálisan, ismételten óvatosan felfordítva keverje össze mindaddig, amíg egy tiszta homogén oldatot nem kap. Ez körülbelül 45 másodpercig tarthat.

1.5 lépés

Hagyja ezt az oldatot körülbelül 5 percig állni, majd ellenőrizze, hogy az oldat homogén és tiszta-e.

Az normális, ha még ezután is megmarad a hab.



Koncentrátum–
oldószer-keverék
10 mg/ml



Koncentrátum–
oldószer-keverék
10 mg/ml

Az így kapott koncentrátum-oldószer keverék 10 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz (legalább 6 ml beadható térfogatú oldat). A második hígítást azonnal (1 órán belül) el kell végezni, a 2. lépésben részletezettek szerint.

Az előírt adag beadásához egynél több koncentrátum-oldószer keverékre is szükség lehet a beteg számára.

2. lépés: Oldatos infúzióvá történő második (végső) hígítás

2.1 lépés

Aszeptikus módon szívja ki a koncentrátum-oldószer keverékből (10 mg/ml kabazitaxel) a szükséges mennyiséget egy beosztással ellátott és tűvel felszerelt fecskendővel. Példaként, egy 45 mg-os JEVTANA adaghoz például az 1. lépés során elkészített koncentrátum-oldószer-keverékből 4,5 ml-re lenne szükség.

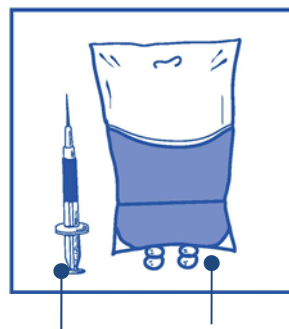
Mivel az oldatot tartalmazó üveg falán hab lehet, az 1. lépésben leírt elkészítést követően, az oldat felszíváskor célszerű a tűt a középpont felé irányítani.



Koncentrátum–
oldószer-keverék
10 mg/ml

2.2 lépés

Fecskendezze az oldatot egy 5%-os glükózoldatos infúziót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos infúziót tartalmazó PVC-mentes infúziós tartályba. Az elkészített infúziós oldat koncentrációjának 0,10 mg/ml és 0,26 mg/ml között kell lenni.

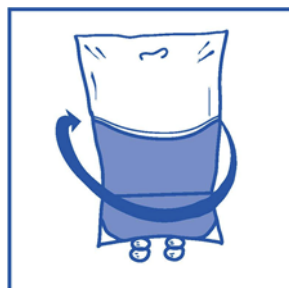


A szükséges mennyiségű koncentrátum–
Oldószer-keverék

5%-os glükózoldatos infúzió vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzió

2.3 lépés

Távolítsa el a fecskendőt, és manuálisan, ringató mozdulatokkal keverje össze az infúziós zsák vagy palack tartalmát.



2.4 lépés

Mint minden parenterális készítményt, az elkészített infúziós oldatot az alkalmazás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Mivel az infúziós oldat túltelített, idővel kikristályosodhat. Ebben az esetben az infúziós oldat nem használható fel, és meg kell semmisíteni.



Az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ennek ellenére a felhasználásig eltelt idő hosszabb lehet a „**Lejáratí idő és a tárolásra vonatkozó különleges előírások**” fejezetben leírt körülmények között.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A JEVTANA-t 1 órás infúzió formájában kell alkalmazni.

Egy 0,22 mikrométer névleges pórusméretű (0,2 mikrométeresként is ismert) az infúziós szerelékbe épített szűrő alkalmazása ajánlott az infúzió adásakor.

Nem alkalmazhatóak PVC infúziós tartályok vagy poliuretán infúziós szerelékek az infúziós oldat elkészítéséhez és alkalmazásához.