Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Jevtana, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/002018/N/0053) qed jiġu mmarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/jevtana>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

JEVTANA 60 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni.

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Millilitru ta’ konċentrat fih 40 mg ta’ cabazitaxel.

Kunjett wieħed ta’ 1.5 ml (volum nominali) ta’ konċentrat fih 60 mg ta’ cabazitaxel.

Wara l-ewwel dilwizzjoni bis-solvent kollu, kull millilitru ta’ soluzzjoni fih 10 mg ta’ cabazitaxel.

Nota: Kemm il-kunjett ikkonċentrat ta’ JEVTANA 60 mg/1.5 ml (volum ta’ mili: 73.2 mg ta’ cabazitaxel/1.83 ml) kif ukoll il-kunjett tas-solvent (volum ta’ mili: 5.67 ml) huma mimlijin ftit żejjed biex jagħmlu tajjeb għal telf ta’ likwidu waqt il-preparazzjoni. Dan iż-żejjed jiżgura li wara d-dilwizzjoni bil-kontenut **KOLLU** tas-solvent li jiġi miegħu, jkun hemm soluzzjoni li fiha 10 mg/ml cabazitaxel.

Eċċipjent b’effett magħruf

Polysorbate 80 (E 433) 1.56 g f’kull kunjett ta’ konċentrat ta’ 60 mg li huwa ekwivalenti għal 1.04 g/mL (ara sezzjoni 4.4).

Kunjett wieħed ta’ solvent fih 573.3 mg ta’ ethanol 96 %.

Għal-lista kompluta ta’eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterilizzat)

Il-konċentrat huwa soluzzjoni żejtnija ta’ kulur isfar ċar għal isfar fil-kannella.

Is-solvent huwa soluzzjoni ċara u bla kulur.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

JEVTANA flimkien ma’ prednisone jew prednisolone huwa indikat fil-kura ta’ pazjenti adulti b’kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni u li preċedentement ġew ikkurati b’skeda ta’ dożaġġ li kellu fih docetaxel (ara sezzjoni 5.1).

**4.2 Pożoloġija u** **metodu ta’ kif għandu jingħata**

L-użu ta’ JEVTANA għandu jkun ristrett għal dawk l-unitajiet li huma speċjalizzati fl-għoti taċ-ċitotossiċi u għandu jiġi mogħti biss minn speċjalisti li għandhom esperjenza fl-użu tal-kimoterapija kontra l-kanċer. Għandhom ikunu disponibbli faċilitajiet u tagħmir għal kura ta’ reazzjonijiet serji ta’ sensittività eċċessiva bħall-pressjoni baxxa u l-bronkospażmu (ara sezzjoni 4.4).

Premedikazzjoni

L-iskeda rrakkomandata ta’ premedikazzjoni għandha ssir għallinqas 30 minuta qabel kull amministrazzjoni ta’ JEVTANA permezz ta’ injezzjoni minn ġol-vini b’dawn il-prodotti mediċinali li ġejjin sabiex titnaqqas ir-riskju u s-severità ta’ sensittività eċċessiva:

• antistamin (dexchlorpheniramine 5 mg jew diphenhydramine 25 mg jew ekwivalenti),

• kortikosterojd (dexamethasone 8 mg jew ekwivalenti), u

• antagonist H2 (ara sezzjoni 4.4).

Hija rrakkomandata l-profilassi antiemetika u din tista’ tingħata b’mod orali jew permezz ta’ injezzjoni minn ġol-vini kull meta jkun hemm bżonn.

Irid jiġi aċċertat li waqt il-kura, il-pazjent ikun idratat tajjeb sabiex jiġu evitati kumplikazzjonijiet bħall-insuffiċjenza renali.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta’ JEVTANA hija ta’ 25 mg/m2  mogħtija bħala infużjoni minn ġol-vini fuq perijodu ta’ siegħa kull 3 ġimgħat flimkien ma’ prednisone jew prednisolone 10 mg meħud b’mod oral tul il-kura kollha.

*Aġġustamenti fid-doża*

Jista’ jsir xi tibdil fid-doża jekk il-pazjenti jkollhom ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ( Il-grad jirreferi għal Kriterji ta’ Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi [ CTCAE 4.0]):

Tabella 1 – It-tibdil irrakkomandat fid-doża għar-reazzjoni avvers f’pazjenti kkurati b’cabazitaxel

|  |  |
| --- | --- |
| **Reazzjonijiet Avversi** | **Tibdil fid-Doża** |
| Newtropenija ta’ grad ≥ 3 li qiegħda tieħu fit-tul (iżjed minn ġimgħa) minkejja kura xierqa li tinkludi G‑CSF | Ipposponi l-kura sakemm l-għadd tan-newtrofili huwa >1,500 ċelluli/mm3, imbagħad naqqas id-doża ta’ cabazitaxel minn 25 mg/m2 għal 20 mg/m2. |
| Newtropenija bid-deni jew infezzjoni newtropenika | Ipposponi l-kura sakemm tara titjib jew ir-reazzjoni tkun għaddiet, u sakemm l-għadd tan-newtrofili huwa >1,500 ċelluli/mm3,imbagħad naqqas id-doża ta’ cabazitaxel minn 25 mg/m2 għal 20 mg/m2. |
| Dijarea ta’ grad ≥3 jew dijarea li mhijiex qed tieqaf minkejja kura xierqa li tinkludi s-sostituzzjoni ta’ fluwidi u elettroliti | Ipposponi l-kura sakemm tara titjib jew ir-reazzjoni tkun għaddiet, imbagħad naqqas id-doża ta’ cabazitaxel minn 25 mg/m2 għal 20 mg/m2. |
| Newropatija periferali ta’ grad ≥2 | Ipposponi l-kura sakemm tara titjib, imbagħad naqqas id-doża ta’ cabazitaxel minn 25 mg/m2 għal 20 mg/m2. |

Jekk il-pazjenti jibqgħu jkollhom xi wieħed minn dawn ir-reazzjonijiet b’doża ta’ 20 mg/m2, wieħed jista’ jikkonsidra li jnaqqas iżjed id-doża għal 15 mg/m2 jew li JEVTANA jitwaqqaf. It-tagħrif huwa limitat f’pazjenti b’doża inqas minn 20 mg/m2.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Pazjenti b’indeboliment epatiku*

Cabazitaxel huwa mmetabolizzat b’mod estensiv mill-fwied. Pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif (total tal-bilirubin >1 sa ≤1.5 x il-limitu massimu tan-normal (ULN-*upper limit of normal*) jew Aspartate Aminotransferase (AST >1.5 x ULN), għandhom ikollhom id-doża ta’ cabazitaxel imnaqqsa sa 20 mg/m2. L-għoti ta’ cabazitaxel lill-pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif għandu jsir b’kawtela u b’monitoraġġ mill-qrib għas-sigurtà.

F’pazjenti b’indeboliment epatiku moderat (total tal-bilirubin >1.5 sa ≤ 3.0 x ULN), l-ogħla doża ttollerata (MTD-*maximum tolerated dose*) kienet ta’ 15 mg/m2. Jekk ikun hemm il-ħsieb li t-trattament se jsir f’pazjenti b’indeboliment epatiku moderat, id-doża ta’ cabazitaxel m’għandiex taqbeż il-15 mg/m2. Madankollu, it-tagħrif disponibbli dwar l-effikaċja b’din id-doża hija limitata.

Cabazitaxel m’għandux jingħata lill-pazjenti b’indeboliment epatiku sever (total ta’ bilirubin >3 x ULN) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

*Pazjenti b’indeboliment renali*

Ftit minn cabazitaxel jiġi mneħħi mill-kliewi. M’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi fejn m’hemmx il-ħtieġa tal-emodijalisi. Pazjenti li jippreżentaw b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (tneħħija tal-creatinine (CLCR< 15 mL/min/1.73 m2), minħabba l-kondizzjoni tagħhom u l-ammont limitat ta’ tagħrif disponibbli għandhom jiġu kkurati b’kawtela u mħarsa mill-viċin waqt il-kura (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Anzjani*

Mhux rakkomandat ebda aġġustament speċifiku fid-doża ta’ cabazitaxel għall-użu fl-anzjani (ara wkoll sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

*L-użu ta’ prodotti mediċinal oħra fl-istess ħin*

Għandu jiġi evitat l-użu fl-istess ħin ta’ prodotti mediċinali li huma stimulaturi qawwijin jew inibituri qawwijin ta’CYP3A. Madankollu, jekk il-pazjenti jeħtieġu għoti flimkien ma’ inibitur qawwi ta’ CYP3A, għandu jitqies tnaqqis ta’ 25% fid-doża ta’ cabazitaxel (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm ebda użu rilevanti għal JEVTANA fil-popolazzjoni pedjatrika.

Fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta’ JEVTANA ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

JEVTANA huwa għall-użu minn ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni u l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

M’għandekx tuża reċipjenti tal-infużjoni magħmulin mill-PVC u settijiet tal-infużjoni magħmulin mill-polyurethane.

JEVTANA m’għandux jitħallat ma’ ebda medicina oħra ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6..

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* + - * Sensittività eċċessiva għal carbazitaxel, għal taxanes oħra, għal polysorbate 80 jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
      * Għadd tan-newtrofili inqas minn 1,500/mm3.
      * Indeboliment epatiku sever (total tal-bilirubin >3 x ULN).
      * It-teħid fl-istess ħin tat-tilqima kontra l-yellow fever (ara sezzjoni 4.5).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva

Il-premedikazzjoni għandha ssir lill-pazjenti kollha qabel ma tinbeda l-infużjoni ta’ carbazitaxel (ara sezzjoni 4.2).

Speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infużjonijiet, il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin għal xi reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva. Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva jistgħu jseħħu fl-ewwel ftit minuti wara li tkun bdiet l-infużjoni ta’ cabazitaxel, għalhekk għandhom ikunu disponibbli faċilitajiet u tagħmir għall-kura tal-pressjoni baxxa u l-bronkospażmu. Jistgħu jseħħu reazzjonijiet severi u li jistgħu jinkludu raxx/eritema ġeneralizzata, pressjoni baxxa u bronkospażmu. Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva severa jkollhom bżonn ta’ twaqqif immedjat ta’ cabazitaxel u kura xierqa. Pazjenti b’reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva ikollhom iwaqqfu l-kura b’JEVTANA (ara sezzjoni 4.3).

Soppressjoni tal-mudullun

Jista’ jkun hemm soppressjoni tal-mudullun li tidher bħala newtropenija,anemija, tromboċitopenija jew panċitopenija (ara “Riskju ta’ newtropenija” u “Anemija” f’sezzjoni 4.4 aktar ’l isfel).

Riskju ta’ newtropenija

Il-pazjenti kkurati b’cabazitaxel jistgħu jirċievu G-CSF bħala profilassi, kif hemm fil-linji gwida tal-American Society of Clinical Oncology (ASCO) u/jew il-linji gwida istituzzjonali kurrenti, sabiex jitnaqqas ir-riskju jew jiġu kkontrollati l-kumplikazzjonijiet tan-newtropenija (newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew infezzjoni newtropenika). Profilassi primarja b’G-CSF għandu jiġi kkunsidrat f’pazjenti b’karatteristiċi kliniċi li huma ta’ riskju għoli (età > 65 sena, stat ġenerali ħażin, episodji preċedenti ta’ newtropenija bid-deni, radjazzjoni preċedenti f’postijiet estensivi, stat ta’ nutrizzjoni fqira jew mard ieħor serju fl-istess ħin) u li jagħmluhom suġġetti għal żieda fil-kumplikazzjonijiet min-newtropenija fit-tul.Ġie muri li G-CSF inaqqas l-inċidenza u s-severità tan-newtropenija.

In-newtropenija hija l-aktar reazzjoni avversa komuni ta’ cabazitaxel (ara sezzjoni 4.8). Huwa essenzjali li waqt iċ-ċiklu 1, il-monitoraġġ tal-għadd komplet tad-demm isir kull ġimgħa u mbagħad isir qabel kull ċiklu ta’ kura sabiex jekk ikun hemm bżonn id-doża tista’ tiġi aġġustata.

Id-doża għandha titnaqqas f’każ ta’ newtropenija bid-deni jew newtropenija fit-tul minkejja kura xierqa (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jerġgħu jiġu kkurati biss meta n-newtrofili jkunu rkupraw għal-livell ta’ ≥1,500/mm3 (ara sezzjoni 4.3).

Disturbi gastrointestinali

Sintomi bħal uġigħ addominali u sensittività, deni, stitikezza persistenti, dijarea, b’newtropenija jew mingħajr, jistgħu jkunu manifestazzjonijiet bikrija ta’ tossiċità serja gastrointestinali u għandhom jiġu evalwati u kkurati mingħajr dewmien. Jista’ jkun hemm il-bżonn li l-kura b’cabazitaxel tiġi posposta jew mwaqqfa.

*Riskju ta’ dardir, rimettar, dijarea u deidrazzjoni*

Jekk wara l-għoti ta’ cabazitaxel il-pazjenti jkollhom id-dijarea, dawn jistgħu jiġu kkurati permezz ta’ prodotti mediċinali li normalment jintużaw kontra d-dijarea. Għandhom jittieħdu miżuri xierqa sabiex il-pazjenti jerġgħu jigu idratati. Id-dijarea tista’ sseħħ b’mod aktar frekwenti f’pazjenti li jkunu diġà rċevew radjazzjoni fiż-żona tal-addome u l-pelvis. Id-deidrazzjoni hija aktar komuni f’pazjenti li għandhom 65 sena jew iżjed. Għandhom jittieħdu miżuri xierqa sabiex il-pazjenti jerġgħu jiġu idratati u li jiġu ċċekkjati u kkoreġuti l-livelli tal-elettroliti fis-serum speċjalment il-potassju.

F’każ ta’ dijarea ta’ grad ≥ 3 jista’ jkun hemm bżonn li l-kura tiġi posposta jew jkun hemm tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2). Jekk il-pazjenti jkollhom id-dardir jew ir-rimettar, dawn jistgħu jiġu kkurati permezz ta’ anti-emetiċi komuni.

*Riskju ta’ reazzjonijiet gastrointestinali serji*

Emorraġija gastrointestinali (GI) u perforazzjoni, ileus, kolite, inkluż avveniment fatali, ġew irrappurtati f’pazjenti kkurati b’cabazitaxel (ara sezzjoni 4.8). Hija rrakkomandata l-kwatela fil-kura ta’ pazjenti li huma l-aktar fir-riskju li jiżviluppaw kumplikazzjonijiet gastrointestinali: dawk b’newtropenija, l-anzjani, l-użu fl-istess ħin ta’ NSAIDs, terapija ta’ kontra l-plejtlits jew anti-koagulanti u pazjenti b’passat mediku ta’ radjuterapija fiż-żona tal-pelvis jew mard gastrointestinali bħal ulċerazzjoni u fsada gastrointestinali.

Newropatija periferali

F’pazjenti li qed jirċievu cabazitaxel ġew osservati każijiet ta’ newropatija periferali, newropatija sensorja periferika (eż. parasteżija,disesteżija) u newropatija periferali tal-movimenti. Pazjenti taħt kura b’cabazitaxel għandhom jiġu avżati biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom qabel ma jkomplu l-kura jekk jiżviluppaw sintomi tan-newropatija bħal uġigħ, ħruq, tingiż, tnemnin jew debulizza. Qabel kull kura, it-tabib għandu jeżamina l-pazjent għal presenza tan-newropatija jew jekk din x’qiegħda tmur għall-agħar. Id-doża ta’ cabazitaxel għandha titnaqqas minn 25 mg/m2 sa 20 mg/m2 għal newropatija periferali ta’ grad >2 li qiegħda ddum fiż-żmien (ara sezzjoni 4.2).

Anemija

Ġiet osservata l-anemija f’pazjenti li qed jirċievu cabazitaxel (ara sezzjoni 4.8).L-emoglobina u l-ematokrit għandhom jiġu ċċekkjati qabel il-kura b’cabazitaxel u jekk il-pazjenti juru sinjali u sintomi ta’ anemija jew ta’ telf ta’ demm. Hija rrakkomandata l-kawtela f’pazjenti b’emoglobina ta’ <10 g/dl u għandhom jittieħdu miżuri xierqa skont kif indikat klinikament.

Riskju ta’ insuffiċjenza renali

Ġew irrapportati disturbi renali flimkien ma’ sepsis, deidrazzjoni severa minħabba d-dijarea, rimettar u uropatija ta’ imblukkar. Ġiet osservata l-insuffiċjenza renali inkluż każijiet li rriżultaw fil-mewt tal-pazjent. Jekk isseħħ l-insuffiċjenza renali, għandhom jittieħdu miżuri xierqa sabiex tinstab il-kawża u l-pazjenti għandhom jiġu kkurati b’mod intensiv.

Tul il-kura b’cabazitaxel għandha tiġi assigurata idratazzjoni xierqa. Il-pazjent għandu jingħata parir biex b’mod immedjat jirrapporta kull tibdil sinifikanti fil-volum ta’ kuljum tal-awrina. L-ammont ta’ kreatinina fis-serum għandha tittieħed fil-bidu tal-kura bħala linja bażi, ma’ kull għadd tad-demm u kull darba l-pazjent jirrapporta tibdil fil-volum tal-awrina. Il-kura b’cabazitaxel għandha titwaqqaf f’każ li l-funzjoni renali titdgħajjef sew għal insuffiċjenza renali ta’ ≥CTCAE 4.0 Grad 3.

Disturbi respiratorji

Ġew irrapportati pnewmonja interstizjali/ pulmonite u mard interstizjali tal-pulmun u jistgħu jkunu assoċjati ma’ konsegwenzi fatali (ara sezzjoni 4.8).

Jekk jiżviluppaw sintomi pulmonarji ġodda jew is-sintomi jmorru għall-agħar, il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin, investigati minnufih u ttrattati b’mod adegwat. Huwa rrakkomandat li t-terapija b’cabazitaxel titwaqqaf sakemm issir magħrufa d-dijanjosi. L-użu bikri ta’ miżuri ta’ kura ta’ support jistgħu jgħinu sabiex titjieb il-kundizzjoni. Il-benefiċċju mit-teħid mill-ġdid tat-trattament b’cabazitaxel irid jiġi evalwat sew.

Riskju ta’ arritmiji kardijaċi

Ġew irrapportati arritmiji kardijaċi, l-iżjed komuni it-takikardija u l-fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.8).

Anzjani

Nies anzjani (≥ 65 sena) għandhom aktar riskju li jbatu minn xi reazzjonijiet avversi inkluż in-newtropenija u n-newtropenija bid-deni (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b’indeboliment epatiku

Il-kura b’JEVTANA huwa kontraindikat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (total tal-bilirubin > 3 x ULN) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Id-doża għandha titnaqqas għall-pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif (total tal-bilirubin >1 sa ≤1.5 x ULN jew AST >1.5 x ULN) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Interazzjonijiet

L-għoti flimkien ma’ inibituri qawwijin ta’ CYP3A4 għandu jiġi evitat minħabba li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ cabazitaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5). Jekk l-għoti flimkien ma’ inibitur qawwi ta’ CYP3A ma jistax jiġi evitat, għandu jitqies monitoraġġ mill-qrib għal tossiċità u tnaqqis fid-doża ta’ cabazitaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

L-għoti flimkien ma’ indutturi qawwijin ta’ CYP3A għandu jiġi evitat minħabba li huma jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta’ cabazitaxel fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha 573 mg ta’ alkoħol (ethanol) f’kull kunjett ta’ solvent. L-ammont fid-doża ta’ din il-mediċina hija ekwivalenti għal inqas minn 11 ml ta’ birra jew 5 ml ta’ inbid. L-ammont żgħir ta’ alkoħol f’din il-mediċina mhu se jkollu ebda effett li jidher. Madankollu, għandha tittieħed prekwazjoni speċjali f’gruppi ta’ riskju għoli bħal pazjenti b’mard tal-fwied, b’epilessija u pazjenti bi storja ta’ alkoħoliżmu.

Polysorbate 80 (E 433)

Din il-mediċina fiha 1.56 g ta’ polysorbate 80 f’kull kunjett ta’ konċentrat ta’ 60 mg li huwa ekwivalenti għal 1.04 g/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Polysorbates jistgħu jkollhom effetti kardjovaskulari (ipotensjoni/ dipressjoni kardijaka). Sabiex jitnaqqas kemm jista’ jkun ir-riskju ta’ effetti kardjovaskulari wieħed għandu jikkunsidra jnaqqas ir-rata tal-infużjoni.

Wieħed irid jikkunsidra l-potenzjal ta’ polysorbate li jtawwal il-QT u li jikkawża torsades de pointes meta jintuża fl-istess ħin mal-mediċini li jtawlu l-intervall QT/QTc jew għal pazjenti bis-sindromu konġenitali.

Miżura ta’ kontraċezzjoni

L-irġiel għandhom jużaw miżuri ta’ kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament b’cabazitaxel (ara sezzjoni 4.6).

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Studji *in vitro* wrew li cabazitaxel jiġi mmetabolizzat primarjament minn CYP3A (80% sa 90%) (ara sezzjoni 5.2).

Inibituri ta’ CYP3A

Għoti ripetut ta’ ketoconazole (400 mg darba kuljum), inibitur qawwi ta’ CYP3A, wassal għal tnaqqis ta’ 20% fit-tneħħija ta’ cabazitaxel li jikkorispondi għal żieda ta’ 25% fl-AUC. Għalhekk l-għoti fl-istess ħin ma’ inibituri qawwijin ta’ CYP3A (eż., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) għandu jiġi evitat minħabba li jistgħu jseħħu żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta’ cabazitaxel fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-għoti flimkien ma’ aprepitant, inibitur moderat ta’ CYP3A, ma kellu l-ebda effett fuq it-tneħħija ta’ cabazitaxel.

Stimulaturi ta’ CYP3A

Għoti ripetut ta’ rifampicin (600 mg darba kuljum), induttur qawwi ta’ CYP3A, wassal għal żieda ta’ 21% fit-tneħħija ta’ cabazitaxel li tikkorrispondi għal tnaqqis ta’ 17% fl-AUC.

Għalhekk l-għoti fl-istess ħin ma’ indutturi qawwijin ta’ CYP3A (eż., phenytoin, carbamazepine, rifampin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital) għandu jiġi evitat minħabba li jista’ jseħħ tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ cabazitaxel fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Barra minn hekk, il-pazjenti wkoll m’għandhomx jieħdu St.John’s Wort.

OATP1B1

F’studji *in vitro*, ġie muri li cabazitaxel jinibixxi wkoll il-proteini ta’ trasport li jagħmlu parti mill-Polipeptidi ta’ Trasport tal-Anijoni Organiċi OATP1B1. Ir-riskju ta’ interazzjoni ma’ sustrati ta’ OATP1B1 (eż. statins, valsartan, repaglinide) huwa possibbli, l-aktar waqt il-ħin tal-infużjoni (siegħa) u sa 20 minuta wara t-tmiem tal-infużjoni. Huwa rakkomandat li qabel ma jingħataw is-sustrati ta’ OATP1B1 ikun hemm intervall ta’ 12-il siegħa minn qabel l-infużjoni u sa 3 sigħat wara t-tmiem tal-infużjoni.

Tilqim

L-għoti ta’ tilqim li huwa ħaj jew ħajjin attenwati, f’pazjenti li l-immunità tagħhom hija baxxa minħabba l-mediċini kemoterapewtiċi, jista’ jwassal għal infezzjonijiet serji jew fatali. It-tilqim b’vaċċin ħaj-attenwat għandu jiġi evitat f’pazjenti li qed jirċievu cabazitaxel. Vaċċini fejn il-mikrobu huwa mejjet jew inattivat jistgħu jingħataw; madankollu r-rispons għal dawn it-tipi ta’ vaċċini jista’ jkun aktar dgħajjef.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Miżura ta’ kontraċezzjoni

Minħabba r-riskju ġenotossiku ta’ cabazitaxel (see section 5.3), l-irġiel għandhom jużaw metodu effettiv ta’ kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattamen b’cabazitaxel.

Tqala

M’hemmx tagħrif dwar l-użu ta’ cabazitaxel f’nisa tqal. Studju fl-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f’dozi li huma tossiċi għall-omm (ara sezzjoni 5.3) u li cabazitaxel jgħaddi mill-plaċenta (ara sezzjoni 5.3). Bħal prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, cabazitaxel jista’ jikkawża ħsara lill-fetu f’nisa tqal li jiġu f’kuntatt miegħu.

Cabazitaxel mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

Treddigħ

Dejta farmakokinetika magħmula fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta’ cabazitaxel u l-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Studji fl-annimali wrew li cabazitaxel jaffettwa s-sistema riproduttiva fil-firien u klieb irġiel mingħajr ma jkollu effett fuq il-funzjonalità tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Madankollu, meta wieħed jikkonsidra l-effett farmakoloġiku tat-taxanes, il-potenzjal tagħhom ta’ effett tossiku fuq il-ġeni permezz ta’ mekkaniżmu anewġeniku u l-effett ta’ bosta sustanzi ta’ din il-klassi fuq il-fertilità fl-istudji fuq l-annimali, effett fuq il-fertilità fl-irġiel ma jistax jiġi eskluż fl-umani.

Irġiel li se jiġu ttrattati b’cabazitaxel għandhom jiġu mgħarrfa biex ifittxu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Cabazitaxel għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq jew tħaddem magni peress li jista’ jikkawża għeja u sturdament. Il-pazjenti huma avżati biex ma jsuqux jew jħaddmu magni jekk iħossu dawn ir-reazzjonijiet avversi waqt il-kura.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

Is-sigurtà ta’ JEVTANA flimkien ma’ prednisone jew prednisolone ġiet evalwata f’3studji ikkontrollati, *open-label* u magħmula b’mod arbitrarju (TROPIC, PROSELICA u CARD), f’total ta’ 1092 pazjent b’kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni li ġew ikkurati b’25 mg/m2  cabazitaxel darba kull 3 ġimgħat*.* Il-pazjenti rċevew medjan ta’ 6 sa 7 ċikli ta’ cabazitaxel.

Mill-analiżi miġbura minn dawn it-3 provi, il-frekwenzi huma ppreżentati aktar ’l isfel u fil-lista b’forma tabulari.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni f’kull grad kienu l-anemija (99.0%), il-lewkopenija (93.0%), in-newtropenija (87.9%), it-tromboċitopenija (41.1%), u d-dijarrea (42.1%), għeja (25.0 %) u astenja (15.4 %). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta’ grad ≥ 3 li seħħew f’mill-inqas 5 % tal-pazjenti kienu n-newtropenija (73.1 %), il-lewkopinja (59.5%), l-anemija (12.0%), in-newtropenija bid-deni (8.0 %) u d-dijarrea (4.7 %).

It-twaqqif tat-trattament minħabba reazzjonijiet avversi seħħew b’frekwenzi simili fost it-3 studji (18.3% f’TROPIC, 19.5% f’PROSELICA u 19.8% f’CARD) f’pazjenti li kienu qed jirċievu cabazitaxel. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 1.0%) li waslu biex ikollu jitwaqqaf cabazitaxel kienu l-ematurja, l-għeja u n-newtropenija.

Lista f’forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla f’tabella 2 f’kategoriji skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenzi. F’kull grupp ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla bl-aktar serju l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji. Il-grad ta’ intensità tar-reazzjonijiet avversi ġie maħdum skont is-CTCAE 4.0 (grad ≥ 3 = G≥ 3). Il-frekwenzi huma bbażati fuq il-gradi kollha u deskritti bħala: komuni ħafna (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1000), rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi u anormalitajiet ematoloġiċi rrapportati b’cabazitaxel flimkien ma’ prednisone jew prednisolone, mill-analiżi miġbura (n=1092)

| **Sistema tal-Klassifika tal-Organi** | **Reazzjoni Avvers** | **Il-Gradi kollha**  **n (%)** | |  | **Grad>3**  **n (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Komuni ħafna** | **Komuni** | **Mhux komuni** |  |
|  | Infezzjoni/sepsis newtropenika\* |  | 48 (4.4) |  | 42 (3.8) |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Xokk settiku |  |  | 10 (0.9) | 10 (0.9 |
| Sepsis |  | 13 (1.2) |  | 13 (1.2) |
| Cellulite |  |  | 8 (0.7) | 3 (0.3) |
| Infezzjoni fil-passaġġ urinarju |  | 103 (9.4) |  | 19 (1.7) |
| Influwenza |  | 22 (2.0) |  | 0 |
| Ċistite |  | 22 (2.0) |  | 2 (0.2) |
| Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta’ fuq |  | 23 (2.1) |  | 0 |
| Herpes zoster |  | 14 (1.3) |  | 0 |
| Candidiasis |  | 11 (1.0) |  | 1 (<0.1) |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Newtropenijaa\* | 950 (87.9) |  |  | 790 (73.1) |
| Anemija a | 1073 (99.0) |  |  | 130 (12.0) |
| Lewkopenijaa | 1008 (93.0) |  |  | 645 (59.5) |
| Tromboċitopenijaa | 478 (44.1) |  |  | 44 (4.1) |
| Newtropenija bid-deni |  | 87 (8.0) |  | 87 (8.0) |
| Disturbi fis-sistema immuni | Sensittività eċċessiva |  |  | 7 (0.6) | 0 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Tnaqqis fl-aptit | 192 (17.6) |  |  | 11 (1.0) |
| Deidrazzjoni |  | 27 (2.5) |  | 11 (1.0) |
| Ipergliċemija |  | 11 (1.0) |  | 7 (0.6) |
| Ipokalimja |  |  | 8 (0.7) | 2 (0.2) |
|  | Insomnja |  | 45 (4.1) |  | 0 |
| Disturbi psikjatriċi | Ansjetà |  | 13 (1.2) |  | 0 |
| Stat konfużjonali |  | 12 (1.1) |  | 2 (0.2) |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Disgewżja |  | 64 (5.9) |  | 0 |
| Disturb fit-togħma |  | 56 (5.1) |  | 0 |
| Newropatija periferali |  | 40 (3.7) |  | 2 (0.2) |
| Newropatija sensorjali periferali |  | 89 (8.2) |  | 6 (0.5) |
| Polinewropatija |  |  | 9 (0.8) | 2 (0.2) |
| Parestiżja |  | 46 (4.2) |  | 0 |
| Ipoestiżja |  | 18 (1.6) |  | 1 (<0.1) |
| Sturdament |  | 63 (5.8) |  | 0 |
| Uġigħ ta’ ras |  | 56 (5.1) |  | 1 (<0.1) |
| Letarġija |  | 15 (1.4) |  | 1 (<0.1) |
| Xjatika |  |  | 9 (0.8) | 1 (<0.1) |
| Disturbi fl-għajnejn | Konġuntivite |  | 11 (1.0) |  | 0 |
| Żieda fit-tixrid ta’ dmugħ |  | 22 (2.0) |  | 0 |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Tinnitus |  |  | 7 (0.6) | 0 |
| Vertigo |  | 15 (1.4) |  | 1 (<0.1) |
| Disturbi fil-qalb\* | Fibrillazzjoni atrijali |  | 14 (1.3) |  | 5 (0.5) |
| Takikardija |  | 11 (1.0) | 0 | 1 (<0.1) |
| Disturbi vaskulari | Pressjoni baxxa |  | 38 (3.5) |  | 5 (0.5) |
| Trombożi fil-vini tal-fond |  | 12 (1.1) |  | 9 (0.8) |
| Pressjoni għolja |  | 29 (2.7) |  | 12 (1.1) |
| Pressjoni baxxa ortostatika |  |  | 6 (0.5) | 1 (<0.1) |
| Fawra |  | 23 (2.1) | 0 | 1 (<0.1) |
| Ħmura fil-wiċċ |  |  | 9 (0.8) | 0 |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Qtugħ ta’ nifs |  | 97 (8.9) |  | 9 (0.8) |
| Sogħla |  | 79 (7.2) |  | 0 |
| Uġigħ fiż-żona tal-ħalq u tal-farinġi |  | 26 (2.4) | 0 | 1 (< 0.1) |
| Pulmonite |  | 26 (2.4) |  | 16 (1.5) |
|  | Emboliżmu pulmonarja |  | 30 (2.7) |  | 23 (2.1) |
| Disturbi gastro-intestinali | Dijarrea | 460 (42.1) |  |  | 51 (4.7) |
| Tqalligħ | 347 (31.8) |  |  | 14 (1.3) |
| Rimettar | 207 (19.0) |  |  | 14 (1.3) |
| Stitikezza | 202 (18.5) |  |  | 8 (0.7) |
| Uġigħ addominali |  | 105 (9.6) |  | 15 (1.4) |
| Dispepsja |  | 53 (4.9) |  | 0 |
| Uġigħ fin-naħa ta’ fuq tal-addome |  | 46 (4.2) |  | 1 (< 0.1) |
| Morliti |  | 22 (2.0) |  | 0 |
| Mard ta’ Rifluss Gastroesofagali |  | 26 (2.4) |  | 1 (< 0.1) |
| Emorraġija mir-rektum |  | 14 (1.3) |  | 4 (0.4) |
| Ħalq xott |  | 19 (1.7) |  | 2 (0.2) |
| Nefħa fl-addome |  | 14 (1.3) |  | 1 (< 0.1) |
| Stomatite |  | 46 (4.2) |  | 2 (0.2) |
|  | Ileus\* |  |  | 7 (0.6) | 5 (0.5) |
| Gastrite |  |  | 10 (0.9) | 0 |
| Kolite\* |  |  | 10 (0.9) | 5 (0.5) |
| Perforazzjoni gastrointestinali |  |  | 3 (0.3) | 1 (<0.1) |
| Emorraġija gastrointestinali |  |  | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Alopeċja |  | 80 (7.3) |  | 0 |
| Ġilda xotta |  | 23 (2.1) |  | 0 |
| Eritema |  |  | 8 (0.7) | 0 |
| Disturb fid-difer |  | 18 (1.6) |  | 0 |
| Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue | Uġigħ fid-dahar | 166 (15.2) |  |  | 24 (2.2) |
| Artralġja |  | 88 (8.1) |  | 9 (0.8) |
| Uġigħ fl-estremitajiet |  | 76 (7.0) |  | 9 (0.8) |
| Spażmi muskolari |  | 51 (4.7) |  | 0 |
| Majalġja |  | 40 (3.7) |  | 2 (0.2) |
| Uġigħ muskolu-skeletrali fis-sider |  | 34 (3.1) |  | 3 (0.3) |
| Debbulizza fil-muskoli |  | 31 (2.8) |  | 1 (0.2) |
| Uġigħ mal-ġnub |  | 17 (1.96) |  | 5 (0.5) |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja | Insuffiċjenza renali akuta |  | 21 (1.9) |  | 14 (1.3) |
| Insuffiċjenza renali |  |  | 8 (0.7 | 6 (0.5) |
| Disurja |  | 52 (4.8) |  | 0 |
| Kolika renali |  | 14 (1.3) |  | 2 (0.2) |
| Ematurja | 205 (18.8) |  |  | 33 (3.0) |
| Pollakijurja |  | 26 (2.4) |  | 2 (0.2) |
| Idronefrożi |  | 25 (2.3) | 3 (0.8) | 13 (1.2) |
| Żamma tal-awrina |  | 36 (3.3) |  | 4 (0.4) |
| Inkontinenza awrinarja |  | 22 (2.0) |  | 0 |
| Ostruzzjoni fl-ureteru |  |  | 8 (0.7) | 6 (0.5) |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | Uġigħ pelviku |  | 20 (1.8) |  | 5 (0.5) |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Għeja | 333 (30.5) |  |  | 42 (3.8) |
| Astenja | 227 (20.8) |  |  | 32 (2.9) |
| Deni |  | 90 (8.2) |  | 5 (0.5) |
| Edima periferali |  | 96 (8.8) |  | 2 (0.2 ) |
| Infjammazzjoni fil-mukuża |  | 23 (2.1) |  | 1 (<0.1) |
| Uġigħ |  | 36 (3.3) |  | 7 (0.6) |
| Uġigħ fis-sider |  | 11 (1.0) |  | 2 (0.2) |
| Edima |  |  | 8 (0.7) | 1 (<0.1) |
| Tkexkix |  | 12 (1.1) |  | 0 |
| Telqa |  | 21 (1.9) |  | 0 |
| Investigazzjonijiet | Tnaqqis fil-piż |  | 81 (7.4) |  | 0 |
| Żieda fl-aspartate aminotransferase |  | 13 (1.2) |  | 1 (<0.1) |
| Żieda fit-transaminażi |  |  | 7 (0.6) | 1 (<0.1) |

a skont valuri ta’ laboratorju

\* ara aktar ’l isfel fis-sezzjoni ddettaljata

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi partikulari

*In-newtropenija u l-avvenimenti kliniċi marbuta magħha*

Ġie muri li l-użu ta’ G-CSF inaqqas l-inċidenza u s-severità tan-newtropenija (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-inċidenza tan-newtropenija ta’ grad ≥ 3 ibbażata fuq dejta mil-laboratorju tvarja skont l-użu ta’ G-CSF minn 44.7% sa 76.7%, bl-inqas inċidenza rrapportata meta G-CSF intuża bħala profilassi. Bl-istess mod, l-inċidenza ta’ newtropenija bid-deni ta’ grad ≥ 3 varjat minn 3.2% sa 8.6%.

Komplikazzjonijiet newtropeniċi (li jinkludu newtropenija bid-deni, infezzjonijiet/sepsis newtropeniċi u kolite newtropenika) li f’xi każijiet irriżultaw f’eżitu fatali, ġew irrapportati f’4.0% tal-pazjenti meta G-CSF primarju ntuża bħala profilassi u f’12.8% tal-pazjenti meta ma ntużax.

*Disturbi tal-qalb u arritmiji*

Minn ġabra t’analiżi, avvenimenti kardijaċi ġew irrapportati f’5.5% tal-pazjenti li minnhom 1.1% kellkom arritmiji kardijaċi ta’ grad ≥ 3. L-inċidenza tat-takikardija għal dawk fuq cabazitaxel kienet ta’ 1.0 %, li minnhom inqas minn 0.1% kienu ta’ grad ≥ 3. L-inċidenza ta’ fibrillazzjoni atrijali kienet ta’ 1.3 %. Avvenimenti ta’ insuffiċjenza kardijaka kienu rrapportati f’2 pazjenti (0.2%), li wieħed minnhom irriżulta f’eżitu fatali. Ġie irrapportat li l-fibrillazzjoni ventrikulari kkawżat il-mewt f’pazjent wieħed (0.3 %) u 3 pazjenti kellhom arrest kardijaku (0.5 %). L-ebda minnhom ma ġie kkunsidrat mill-investigatur li kienu relatati.

*Ematurja*

Minn ġabra t’analiżi, il-frekwenza ta’ ematurja fil-gradi kollha kienet ta’ 18.8% b’25 mg/m2 (ara sezzjoni 5.1). Ġew iddokumentati fatturi ta’ fixkla bħall-progressjoni tal-marda, l-instrumentazzjoni, infezzjoni jew terapija ta’ antikoagulazzjoni/NSAID/ acetylsalicylic acid gew identifikati f’madwar nofs tal-każijiet.

*Anormalitajiet oħra ta’ laboratorju*

Minn ġabra t’analiżi, l-inċidenza ta’ anemija ta’ grad ≥ 3, iż-żieda fl-AST, fl-ALT u fil-bilirubin ibbażati fuq anormalitajiet ta’ laboratorju kienu 12.0%, 1.3%, 1.0% u 0.5%, rispettivament.

*Disturbi gastrointestinali*

Ġew osservati kolite (li tinkludi enterokolite u enterokolite newtropenika) u gastrite. Ġew irrapportati wkoll emorraġija gastrointestinali, perforazzjoni gastrointestinali u ileus (sadd tal-musrana) (ara sezzjoni 4.4).

*Disturbi respiratorji*

Ġew irrapportati każijiet ta’ pnewmonja interstizjali/pulmonite u mard interstizjali tal-pulmun, xi kultant fatali, b’frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli) (ara sezzjoni 4.4).

*Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja*

Ċistite minħabba l-fenomenu ta’ reazzjoni għar-radjazzjoni preċedenti, inkluż ċistite emorraġika, ġew irrapportati b’mod mhux komuni.

Popolazzjoni pedjatrika

Ara sezzjoni 4.2

Popolazzjonijiet speċjali oħra

*Popolazzjoni anzjana*

Mill-1092 pazjent ittrattati b’cabazitaxel 25 mg/m2 fl-istudji tal-kanċer tal-prostata, 755 pazjent kellhom 65 sena jew iżjed li minnhom 238 pazjent kellhom iżjed minn 75 sena. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin li mhumiex ematoloġiċi ġew irrapportati b’rati ≥5% ogħla f’pazjenti ta’ 65 sena jew iżjed meta mqabbla ma’ pazjenti iżgħar: l-għeja (33.5% kontra 23.7%), l-astenja (23.7% kontra 14.2%),l-istitikezza (20.4% kontra 14,2%) u qtugħ ta’ nifs (10.3% kontra 5.6%), rispettivament. Newtropenija (90.9% kontra 81.2%) u tromboċitopenija (48.8% kontra 36.1%) kienu wkoll 5% ogħla f’pazjenti b’età ta’ 65 sena jew iżjed meta mqabbla ma’ pazjenti iżgħar. Ġew irrapportati newtropenija u newtropenija bid-deni ta’ grad ≥3 bl-ogħla differenzi fir-rati bejn iż-żewġ gruppi t’età (rispettivament 14% u 4% ogħla f’pazjenti ≥ 65 sena t’età meta mqabbla ma’ pazjenti < 65 sena t’età) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Mhu magħruf ebda antidotu għal JEVTANA. Huwa mistenni li l-kumplikazzjonijiet ta’ doża eċċessiva jkunu jikkonsistu minn żieda fir-reazzjonijiet avversi bħal tnaqqis fl-attività tal-mudullun fl-għadam u disturbi gastro-intestinali.

F’każ ta’ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jinżamm f’post speċjalizzat u mħares mill-viċin. Il-pazjenti għandhom jirċievu dożi terapewtiċi ta’ G-CSF mill-aktar fis possibbli wara li tiġi skoperta it-teħid ta’ doża eċċessiva. Għandhom jittieħdu miżuri xierqa oħra sintomatiċi.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, taxanes, Kodiċi ATC: L01CD04

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Cabazitaxel huwa sustanza antineoplastika li jaħdem billi jħarbat l-istrutturi mikrotubulari ġoċ-ċelluli. Cabazitaxel jintrabat ma’ tubulin u b’hekk jgħin biex tubulin jinbena f’mikrotubuli waqt li fl-istess ħin jinibixxi l-iżarmar tagħhom. Dan iwassal għall-istabilizzazzjoni tal-mikrotubuli li jwassal għall-inibizzjoni tal-funzjonijiet ċellulari mitotiċi u tal-interfażi.

Effetti farmakodinamiċi

Intwera li cabazitaxel għandu firxa wiesgħa ta’ attività antitumurali kontra tumuri avvanzati umani li ġew ittrapjantati fil-ġrieden. Cabazitaxel huwa attiv f’tumuri li huma sensittivi għal docetaxel. Barra minn hekk, cabazitaxel wera attività f’mudelli ta’ tumuri li mhumiex sensittivi għall-kemoterapija inkluża dik ta’ docetaxel.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ JEVTANA flimkien ma’ prednisone jew prednisolone ġew evalwati f’studju ta’ fażi III (l-istudju EFC6193), b’ħafna siti, internazzjonali, *randomized* u *open-label,* f*’*pazjenti b’kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni li preċedentement ġew ikkurati b’skeda li kien fiha docetaxel.

Is-sopravivenza totali (OS) kienet il-punt finali primarju ta’ effikaċja tal-istudju.

Punti finali sekondarji kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni [PFS (definit bħala żmien mill-għażla b’mod arbitrarju sa l-avanz tat-tumur, progressjoni tal-antiġen speċifiku għall-prostata (PSA - *prostatic specific antigen*) , progressjoni fl-uġigħ jew mewt minn kwalunkwe kawża, liema waħda minnhom seħħet l-ewwel.], ir-rata ta’ rispons tat-tumur ibbażata fuq il-kriterji ta’ evalwazzjoni tar-rispons f’tumuri solidi (RECIST), progressjoni fil-PSA (definit bħala żieda ta’ ≥25% jew >50% fil-PSA f’dawk li mhux qed jirrispondu jew li qed jirrispondu, rispettivament), rispons tal-PSA (tnaqqis fil-livelli tal-PSA fis-serum ta’ għallinqas 50%), il-progressjoni fl-uġigħ [ikkalkulat permezz tal-kejl tal-present pain intensity (PPI) mill-kwestjonarju McGill‑Melzack u punteġġ analġesiku (AS)] u r-rispons għall-uġigħ (definit bħala tnaqqis ta’ aktar minn 2 punti mill-linja bażi medjana tal-PPI mingħajr ebda żieda fl-istess ħin tal-AS, jew tnaqqis ta’ ≥50% fl-użu analġesiku mill-linja bażi medja tal-AS mingħajr ebda żieda fl-istess ħin fl-uġigħ).

B’mod arbitrarju, total ta’ 755 pazjent ġew magħżula biex jirċievu jew JEVTANA 25 mg/m2 mogħti minn ġol-vini kull 3 ġimgħat għal massimu ta’ 10 ċikli flimkien ma’ prednisone jew prednisolone 10 mg meħud b’mod orali kuljum (n=378), jew biex jirċievu mitoxantrone 12 mg/m2 mogħti minn ġol-vini kull 3 ġimgħat għal massimu ta’ 10 ċikli flimkien ma’ prednisone jew prednisolone 10 mg meħud b’mod orali kuljum (n=377).

Dan l-istudju kien jinkludi pazjenti ’l fuq minn 18-il sena b’kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni ddeterminat skont jew il-kriterji RECIST jew fejn il-marda ma tiġix iddeterminata, mil-livelli li jkunu qed jogħlew tal-PSA jew l-apparenza ta’ leżjonijiet ġodda u stat fiżiku minn 0 sa 2 skont l-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) . Il-pazjenti ried ikollhom in-newtrofili >1,500/mm3, il-plejtlits >100,000/mm3, l-emoglobina >10 g/dl, il-krejatinina <1.5 x ULN, it-total tal-bilirubin <1 x ULN, AST u ALT <1.5 x ULN.

Pazjenti li f’dawn l-aħħar 6 xhur kellhom passat mediku ta’ insuffiċjenza konġestiva tal-qalb jew ta’ infart mijokardijaku jew pazjenti b’arritmiji kardijaċi mhux ikkontrollati, angina pectoris, u/jew pressjoni għolja ma kienux inklużi fl-istudju.

Bejn iż-żewġ fergħat ta’ kura, id-demografiji li kienu jinkludu l-età, ir-razza u l-istat fiżiku ECOG (0 sa 2) kienu bbilanċjati. Fil-grupp ta’ JEVTANA l-età medja kienet ta’ 68 sena, b’marġni ta’ (46‑92) u d-distribuzzjoni tar-razez kienet 83.9% Kawkażi, 6.9% Ażjatiċi/Orjentali, 5.3% Suwed u 4% Oħrajn.

In-numru medjan ta’ ċikli fil-grupp ta’JEVTANA kien 6 u 4 fil-grupp ta’ mitoxantrone. In-numru ta’ pazjenti li spiċċaw it-trattament taħt studju (10 cikli) kienu rispettivament 29.4% u 13.5% fil-grupp ta’ JEVTANA u fil-grupp tal-komparatur.

Fil-grupp ta’ JEVTANA, is-sopravivenza totali kienet itwal b’mod sinifikanti meta mqabbla ma’ mitoxantrone (15.1 xahar kontra 12.7 xahar rispettivament), b’tnaqqis ta’ 30 % fir-riskju ta’ mewt meta mqabbel ma’ mitoxantrone (ara tabella 3 u figura 1).

Grupp żgħir ta’ 59 pazjent irċevew minn qabel doża kumulattiva ta’ docetaxel <225 mg/m² (29 pazjent fil-fergħa ta’JEVTANA , 30 pazjent fil-fergħa ta’ mitoxantrone ). F’dan il-grupp ta’ pazjenti ma kien hemm ebda differenza sinifikanti fis-sopravivenza totali (HR (95%CI) 0.96 (0.49-1.86)).

Tabella 3 ­ L-Effikaċja ta’ JEVTANA fl-istudju EFC6193 fil-kura ta’ pazjenti b’kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **JEVTANA + prednisone**  **n=378** | **mitoxantrone + prednisone**  **n=377** |
| **Sopravivenza totali** |  |  |
| Numru ta’ pazjenti li mietu (%) | 234 (61.9%) | 279 (74%) |
| Il-medjan ta’ sopravivenza (xhur) (95% CI) | 15.1 (14.1-16.3) | 12.7 (11.6-13.7) |
| Proporzjoni ta’ Riskju(HR)1 (95% CI) | 0.70 (0.59-0.83) | |
| p-value | <0.0001 | |

1HR stmat bl-użu tal-mudell Cox; proporzjon ta’ riskju inqas minn 1 jiffavorixxi JEVTANA

Figura 1: Il-kurvi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali

In-Numru f’Riskju

mitoxantrone +

prednisone

cabazitaxel +

prednisone

377

300

188

67

11

1

378

321

231

90

28

4

Il-proporzjon ta’ sopravivenza totali

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

0

6

12

18

24

30

Mitoxantrone + prednisone

cabazitaxel + prednisone

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

Żmien (Xhur)

0

6

12

18

24

30

Fil-fergħa ta’ JEVTANA kien hemm titjib fil-PFS meta mqabbel mal-fergħa ta’ mitoxantrone, 2.8 (2.4‑3.0) xahar kontra 1.4 (1.4‑1.7) rispettivament, HR (95%CI) 0.74 (0.64-0.86), p<0.0001.

Kien hemm rata sinifikament ogħla ta’ 14.4% (95%CI: 9.6‑19.3) fir-rispons tat-tumur fil-pazjenti fil-fergħa ta’ JEVTANA meta mqabbel mal-4.4% (95%CI: 1.6‑7.2) għall-pazjenti fil-fergħa ta’ mitoxantrone, p=0.0005.

Il-punti finali sekondarji tal-PSA kienu pożittivi fil-fergħa ta’ JEVTANA . Il-medjan tal-progressjoni tal-PSA kien ta’ 6.4 xahar (95%CI: 5.1‑7.3) għall-pazjenti fil-fergħa ta’ JEVTANA , meta mqabbel ma’ 3.1 xahar (95%CI: 2.2‑4.4) fil-fergħa ta’ mitoxantrone , HR 0.75 xahar (95%CI 0.63-0.90), p=0.0010. Fil-pazjenti fil-fergħa ta’ JEVTANA, ir-rispons fil-PSA kien ta’ 39.2% (95%CI: 33.9‑44.5) kontra 17.8% tal-pazjenti fuq mitoxantrone (95% CI: 13.7‑22.0), p=0.0002.

Statistikament ma kien hemm ebda differenza fiż-żewġ fergħat ta’ kura fil-progressjoni tal-uġigħ u fir-rispons tal-uġigħ.

F’studju ta’ fażi III *open-label*, magħmul b’mod arbitrarju, multinazzjonali, multiċentriku u magħmul biex juri li m’hemmx inferjorità (l-istudju EFC11785 ), 1200 pazjent b’kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni, li preċedentement ġew ikkurati b’skeda li kien fiha docetaxel, b’mod arbitrarju ġew magħżula biex jirċievu doża ta’ cabazitaxel ta’ jew 25 mg/m2 (n=602) jew 20 mg/m2 (n=598) . Is-sopravivenza totali (OS) kienet il-punt finali primarju ta’ effikaċja tal-istudju.

L-istudju laħaq l-għan primarju tiegħu fejn intwera li cabazitaxel 20 mg/m2 ma kienx inferjuri meta mqabbel ma’ 25 mg/m2 (ara tabella 4). Persentaġġ statistikament sinifikanti ogħla (p<0.001) ta’ pazjenti wrew rispons fil-PSA fil-grupp tal-25 mg/m2 (42.9%) meta mqabbel mal-grupp tal-20 mg/m2 (29.5%). Ġie osservat riskju statistikament sinifikanti ogħla ta’ progressjoni fil-PSA f’pazjenti bid-doża ta’ 20 mg/m2 meta mqabbel mad-doża ta’ 25 mg/m2 (HR 1.195 ; 95%CI: 1.025 to 1.393). B’mod statistiku ma kien hemm ebda differenza fir-rigward tal-punti finali sekondarji l-oħra (PFS, rispons tat-tumur u tal-uġigħ, progressjoni tat-tumur u tal-uġigħ, u l-erba’ sottokategoriji ta’ FACT-P).

Tabella 4 ­ Sopravivenza totali fl-istudju EFC11785 fil-fergħa ta’ cabazitaxel 25 mg/m2 kontra l-fergħa ta’ cabazitaxel 20 mg/m2 (*Intent‑to–treat analysis*) – Punt finali primarju ta’ effikaċja

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **CBZ20+PRED**  **n=598** | **CBZ25+PRED**  **n=602** |
| **Sopravivenza Totali** |  |  |
| Numru ta’ mwiet, n (%) | 497 (83.1 %) | 501 (83.2%) |
| Medjan ta’ sopravivenza (95% CI) (xhur) | 13.4 (12.19 to 14.88) | 14.5 (13.47 to 15.28) |
| Proporzjon ta’ Riskju a |  |  |
| kontra CBZ25+PRED | 1.024 | - |
| *1-sided* 98.89% UCI | 1.184 | - |
| *1-sided* 95% LCI | 0.922 | - |

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m2, CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m2, PRED=Prednisone/Prednisolone

CI=intervall ta’ kunfidenza, LCI=il-limitu t’isfel tal-intervall ta’ kunfidenza, UCI= il-limitu ta’ fuq tal-intervall ta’ kunfidenza

1. Il-proporzjon ta’ riskju huwa stmat permezz ta’ mudell ta’ regressjoni *Cox Proportional Hazards* Proporzjon ta’ periklu < 1 juri riskju inqas għal cabazitaxel 20 mg/m2 meta mqabbel ma’ 25 mg/m2.

Il-profil ta’ sigurtà ta’ cabazitaxel 25 mg/m2 li ġie osservat fl-istudju EFC11785 kien kwalitativament u kwantitativament simili għal dak osservat fl-istudju EFC6193. L-istudju EFC11785 wera profil ta’ sigurtà aħjar għad-doża ta’ cabazitaxel ta’ 20 mg/m2 .

Tabella 5 ­­ Sommarju tat-tagħrif ta’ sigurtà għall-fergħa ta’ cabazitaxel 25 mg/m2 kontra l-fergħa ta’ cabazitaxel 20 mg/m2 fl-istudju EFC11785

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | CBZ20+PRED  n=580 | CBZ25+PRED  n=595 |
| Medjan ta’ numru ta’ ċikli/ medjan ta’ dewmien ta’ kura | 6/ 18 ġimgħat | 7/ 21 ġimgħat |
| Numru ta’ pazjenti b’tnaqqis fid-doża n (%) | Minn 20 għal 15 mg/m2: 58 (10.0%) Minn 15 għal 12 mg/m2: 9 (1.6%) | Minn 25 għal 20 mg/m2: 128 (21.5%) Minn 20 għal 15 mg/m2: 19 (3.2%) Minn 15 għal 12 mg/m2: 1 (0.2%) |
| **Reazzjonijiet avversi ta’ kull grad**a (%) | |  |
| Dijarea | 30.7 | 39.8 |
| Dardir | 24.5 | 32.1 |
| Għeja | 24.7 | 27.1 |
| Ematurja | 14.1 | 20.8 |
| Astenja | 15.3 | 19.7 |
| Tnaqqis fl-aptit | 13.1 | 18.5 |
| Rimettar | 14.5 | 18.2 |
| Stitikezza | 17.6 | 18.0 |
| Uġigħ fid-dahar | 11.0 | 13.9 |
| Newtropenija klinika | 3.1 | 10.9 |
| Infezzjoni fil-passaġġ urinarju | 6.9 | 10.8 |
| Newropatija sensorjali periferika | 6.6 | 10.6 |
| Disgewżja | 7.1 | 10.6 |
| **Reazzjonijiet avversi ta’ grad ≥ 3**b (%) | |  |
| Newtropenija klinika | 2.4 | 9.6 |
| Newtropenija bid-deni | 2.1 | 9.2 |
| **Anormalitajiet ematoloġiċi**c (%) | |  |
| Newtropenija ta’ grad ≥ 3 | 41.8 | 73.3 |
| Anemija ta’ grad ≥ 3 | 9.9 | 13.7 |
| Tromboċitopenija ta’ grad ≥ 3 | 2.6 | 4.2 |

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m2, CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m2, PRED=Prednisone/Prednisolone

*a* Reazzjonijiet avversi ta’ kull grad b’inċidenza ogħla minn 10 %

1. Reazzjonijiet avversi ta’ grad ≥ 3 b’inċidenza ogħla minn 5 %
2. Ibbażati fuq valuri mill-laboratorju

F’studju prospettiv ta’ fażi IV, *open-label*, ikkontrollat b’mod attiv, magħmul b’mod arbitrarju u multinazzjonali (LPS14201/CARD study) 255 pazjent b’kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (mCRPC), ittrattati preċedentement f’kwalunkwe ordni b’skeda li fiha docetaxel u b’sustanza li timmira għall-AR (abiraterone jew enzalutamide, bi progressjoni tal-marda fi żmien 12-il xahar minn meta nbeda t-trattament), b’mod arbitrarju ntgħażlu biex jirċievu jew JEVTANA 25 mg/m2 kull tliet ġimgħat flimkien ma’ prednisone/prednisolone 10 mg kuljum (n=129) jew sustanzi li jimmiraw għall-AR (abiraterone 1000 mg darba kuljum flimkien ma’ prednisone/prednisolone 5 mg darbtejn kuljum jew enzalutamide 160 mg darba kuljum) (n=126). Sopravivenza minghajr progressjoni skont ir-radjografija (rPFS - *radiographic progression free-survival*) kif definit mill-*Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2) kien il-punt primarju finali. Punti finali sekondarji kienu jinkludu is-sopravivenza in ġenerali, sopravivenza mingħajr progressjoni, ir-rispons tal-PSA u r-rispons tat-tumur.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ fergħat tat-trattament. Fil-linja bażi, l-eta medjana in ġenerali kienet ta’ 70 sena, 95% tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta’ 0 sa 1 u l-punteġġ medjan Gleason kien ta’ 8. Wieħed u sittin fil-mija (61%) tal-pazjenti kellhom it-trattament preċedenti b’sustanza li timmira għall-AR wara t-trattament preċedenti b’docetaxel.

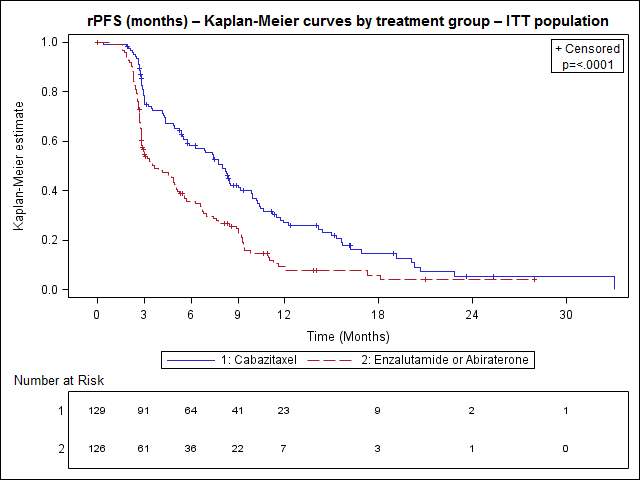
L-istudju laħaq il-punt finali primarju: rPFS kien b’mod sinifikanti itwal b’JEVTANA meta mqabbel mas-sustanza li timmira għall-AR (8.0 xhur kontra 3.7 rispettivament), b’tnaqqis ta’ 46% fir-riskju ta’ progressjoni radjografika meta mqabbel mas-sustanza li timmira għall-AR (ara tabella 6 u figura 2).

Tabella 6 ­ L-effikaċja ta’ JEVTANA fl-istudju CARD fit-trattament ta’ pazjenti b’kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (Analiżi b’Intenzjoni għat-trattament) – Sopravivenza mingħajr progressjoni skont ir-radjografija (rPFS)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | JEVTANA  + prednisone/prednisolone  + G-CSF  n=129 | Sustanza li timmira għall-AR:  Abiraterone + prednisone/prednisolone  jew  Enzalutamide  n=126 |
| In-numru t’avvenimenti fil-punt meta waqf l-istudju (%) | 95 (73.6%) | 101 (80.2%) |
| rPFS medjan (xhurs) (95% CI) | 8.0 (5.7 sa 9.2) | 3.7 (2.8 sa 5.1) |
| *Hazard Ratio* (HR) (95% CI) | 0.54 (0.40 to 0.73) | |
| Valur-p1 | < 0.0001 | |

*1stratified log-rank test, significance threshold = 0.05*

Figura 2 – Punt finali primarju: Graff Kaplan-Meier ta’ PFS skont ir-radjografija (Popolazzjoni ITT )



Il-marki b’tikk jindikaw tagħrif li huwa ċċensurat.

Analiżi ppjanata ta’ sottogrupp għal rPFS ibbażat fuq fatturi ta’ stratifikazzjoni meta saret l-għażla b’mod arbitrarju ta proporzjoni ta’ periklu (*hazard ratio*) ta’ 0.61 (95% CI: 0.39 sa 0.96) f’pazjenti li preċedentement irċevew sustanza li timmira għall-AR qabel docetaxel u proporzjon ta’ periklu ta’ 0.48 (95% CI: 0.32 sa 0.70) f’pazjenti li preċedentement irċevew sustanza li timmira għall-AR wara docetaxel.

JEVTANA kien statistikament superjuri għall-komparaturi li jimmiraw għall-AR f’kull wieħed mill-punti finali sekondarji ewlenin alfa protetti li jinkludu s-sopravivenza in ġenerali (13.6 xhur għall-fergħa ta’ JEVTANA kontra 11.0 xhur għall-fergħa tas-sustanza li timmira għall-AR, HR 0.64, 95%CI: 0.46 sa 0.89; p=0.008), sopravivenza mingħajr progressjoni (4.4 xhur għall-fergħa ta’ JEVTANA kontra 2.7 xhur għall-fergħa tas-sustanza li timmira għall-AR, HR 0.52; 95%CI: 0.40 sa 0.68), rispons ikkonfermat fil-PSA (36.3% għall-fergħa ta’ JEVTANA kontra 14.3% għall-fergħa tas-sustanza li timmira għall-AR, p=0.0003) u l-aħjar rispons kontra t-tumur (36.5% għall-fergħa ta’ JEVTANA kontra 11.5% għall-fergħa tas-sustanza li timmira għall-AR, p=0.004).

Il-profil ta’ sigurtà ta’ JEVTANA 25 mg/m2 osservat fl-istudju CARD study kien b’mod ġenerali konsistenti ma’ dak osservat fl-istudji TROPIC u PROSELICA (ara sezzjoni 4.8). L-inċidenza t’avveniment avversi ta’ grad ≥ 3 kienet 53.2% fil-fergħa ta’ JEVTANA kontra 46.0% fil-fergħa tas-sustanza li timmira għall-AR. L-inċidenza t’avveniment avversi serji ta’ grad ≥ 3 kienet 31.7% fil-fergħa ta’ JEVTANA kontra 37.1% fil-fergħa tas-sustanza li timmira għall-AR. L-inċidenza ta’ pazjenti li waqqfu b’mod permanenti t-trattament taħt studju minħabba avvenimenti avversi kienet 19.8% fil-fergħa ta’ JEVTANA kontra 8.1% fil-fergħa tas-sustanza li timmira għall-AR. L-inċidenza ta’ pazjenti li kellhom avveniment avvers li wassal għall-mewt kienet 5.6% fil-fergħa ta’ JEVTANA kontra 10.5% fil-fergħa tas-sustanza li timmira għall-AR.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’JEVTANA f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni tal-kanċer tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar użu pedjatriku).

JEVTANA ġie evalwat f’studju ta’ Fażi 1/2, multiċentriku u open-label li sar f’total ta’ 39 pazjent pedjatriku ( ta’ etajiet bejn 4 sa 18-il sena għall-parti ta’ Fażi 1 tal-istudju u ta’ etajiet bejn 3 sa 16-il sena għall-parti ta’ fażi 2 tal-istudju). Il-parti ta’ fażi 2 ma wrietx li cabazitaxel huwa effikaċji bħala sustanza waħidha fil-popolazzjoni pedjatrika b’glioma pontine intrinsiku mxerred u glioma ta’ grad għoli rikorrenti jew reżistenti għat-trattament ittrattat b’dożaġġ ta’ 30 mg/m².

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Sar analiżi farmakokinetiku tal-popolazzjoni f’170 pazjent li kien jinkludi pazjenti b’tumuri avanzati solidi (n=69), kanċer tas-sider metastatiku (n=34) u kanċer tal-prostata metastatiku (n=67). Dawn il-pazjenti rċevew cabazitaxel f’dożi ta’ 10 sa 30 mg/m2 kull ġimgħa jew kull 3 ġimgħat.

Assorbiment

Siegħa wara l-għoti minn ġol-vini ta’ cabazitaxel b’doża ta’ 25 mg/m2 f’pazjenti b’kanċer metastatiku tal-prostata (n=67), is-Cmax kien ta’ 226 ng/ml (Ko-effiċjent ta’ Varjazzjoni (CV): 107%) u ntlaħaq fl-aħħar tas-siegħa ta’ infużjoni (Tmax). Il-medja tal-AUC kienet ta’ 991 ng.h/ml (CV: 34%).

Ma ġietx osservata xi devjazzjoni kbira fil-proporzjonalità tad-doża minn 10 sa 30 mg/m² f’pazjenti b’tumuri avanzati solidi (n=126).

Distribuzzjoni

Il-volum ta’ distribuzzjoni (Vss) kien ta’ 4870 l (2640 l/m² għal pazjent b’medjan għall-BSA ta’ 1.84 m²) fi stat fiss.

*In vitro*, l-irbit ta’ cabazitaxel mal-proteini umani fis-serum kien ta’ 89‑92% u s-saturazzjoni ntlaħqet mal-50,000 ng/ml, li jkopri l-konċentrazzjoni massima osservata fl-istudji kliniċi. L-irbit ta’ cabazitaxel isir l-iżjed mal-albumina umana fis-serum (82.0%) u l-lipoproteini (87.9% għall-HDL, 69.8% għal-LDL, u 55.8% għall-VLDL). *In vitro,* il-proporzjonijiet ta’ konċentrazzjoni bejn id-demm u l-plażma fid-demm uman varjaw bejn 0.90 sa 0.99 li jindika li cabazitaxel jiġi distribwit b’mod ugwali bejn id-demm u l-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Cabazitaxel jiġi mmetabolizzat b’mod estensiv fil-fwied (>95%), l-iżjed mill-isoenżima CYP3A (80% sa 90%). Cabazitaxel hija s-sustanza li l-iżjed tiċċirkola fil-plażma umana. Fil-plażma nstabu seba’ metaboliti (li jinkludu 3 metaboliti attivi li saru mill-O-demetilazzjonijiet), bl-aktar wieħed importanti jirrappreżenta 5% espożizzjoni oriġinali. Madwar 20 metabolit ta’ cabazitaxel jiġu mneħħija fl-awrina u fil-purgar uman.

Skont studji *in vitro* , il-potenzjal ta’ riskju ta’ inibizzjoni minn cabazitaxel, f’konċentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti, huwa possibbli lejn prodotti mediċinali li huma prinċipalment sustrati ta’ CYP3A. Madankollu, studju kliniku wera li cabazitaxel (25 mg/m2 mogħti bħala infużjoni waħda ta’ siegħa) ma biddilx il-livelli fil-plażma ta’ midazolam, sustrat ta’ studju ta’ CYP3A. Għalhekk, f’dożi terapewtiċi, l-għoti flimkien ta’ sustrati ta’ CYP3A u cabazitaxel lill-pazjenti mhuwiex mistenni li jkollu impatt kliniku.

M’hemm ebda riskju potenzjali ta’ inibizzjoni ta’ prodotti mediċinali li huma sustrati ta’ enżimi CYP oħra (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1, and 2D6) kif ukoll m’hemm ebda riskju potenzjali ta’ stimulazzjoni minn cabazitaxel fuq prodotti mediċinali li huma sustrati ta’ CYP1A, CYP2C9, u CYP3A. *In vitro*, cabazitaxel ma kkawżax l-inibizzjoni tal-mod l-aktar importanti li biha ssir il-bijotrasformazzjoni ta’ warfarin f’7‑hydroxywarfarin, li ssir permezz ta’ CYP2C9. Għalhekk, *in vivo*, mhi mistennija ebda interazzjoni farmakokinetika ta’ cabazitaxel fuq warfarin.

*In vitro,* cabazitaxel ma kkawżax l-inibizzjoni tal-Multidrug-Resistant Proteins (MRP): MRP1 u MRP2 jew it-Trasportatur ta’ Katijoni Organiċi (OCT1). Cabazitaxel kkawża l-inibizzjoni tat-trasport tal-P‑glycoprotein (PgP) (digoxin, vinblastin), tal-Breast‑Cancer‑Resistant‑Proteins (BCRP) (methotrexate) u t-Trasportatur Polipeptide tal-Anijoni Organiċi OATP1B3 (CCK8), f’konċentrazzjonijiet li huma għallinqas 15-il darba dak osservat f’ambjent kliniku waqt li kkawża l-inibizzjoni tat-trasport ta’ OATP1B1 (estradiol-17β-glucuronide) f’konċentrazzjonijiet li kienu 5 darbiet biss dak osservat f’ambjent kliniku. Għalhekk, *in vivo*, mhu mistenni ebda riskju ta’ interazzjoni mas-sustrati ta’ MRP, OCTI, PgP, BCRP u OATP1B3 b’doża ta’ 25 mg/m2. Ir-riskju ta’ interazzjoni ma’ trasportatur ta’ OATP1B1 huwa possibbli , l-aktar waqt il-ħin tal-infużjoni (siegħa) u sa 20 minuta wara t-tmiem tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara siegħa ta’ infużjoni minn ġol-vini ta’ [14C]‑cabazitaxel fil-pazjenti b’doża ta’ 25 mg/m2 , madwar 80% tad-doża li ngħatat ġiet eliminata fi żmien ħmistax. Cabazitaxel jiġi mneħħi l-iżjed fil-purgar bħala numru kbir ta’ metaboliti (76% tad-doża); waqt li t-tneħħija renali ta’ cabazitaxel u l-metaboliti tirrappreżenta inqas minn 4 % tad-doża (2.3% bħala prodott mediċinali li ma nbidilx fl-awrina).

Cabazitaxel kellu tneħħija għolja mill-plażma ta’ 48.5 l/h (26.4 l/h/m² għal pazjent li kellu medjan ta’ BSA ta’ 1.84 m²) u half‑life terminali twil ta’ 95 siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

*Pazjenti anzjani*

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f’70 pazjent li kellhom 65 sena u iżjed (57 minn 65 sa 75 u 13-il pazjent ’il fuq minn 75), ġie osservat li l-età ma kellha ebda effett fuq il-farmakokinetika ta’ carbazitaxel.

*Pazjenti pedjatriċi*

Ma ġewx stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta’ JEVTANA fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena.

*Indeboliment epatiku*

Cabazitaxel jiġi eliminat primarjament permezz ta’ metaboliżmu fil-fwied.

Studju magħmul apposta f’ 43 pazjent bil-kanċer u b’indeboliment epatiku, wera li indeboliment epatiku ħafif (total tal-bilirubin >1 sa ≤1.5 x ULN jew AST >1.5 x ULN) jew moderat (total tal-bilirubin >1.5 sa ≤3.0 x ULN) ma kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta’ cabazitaxel. L-ogħla doża ttollerata (MTD) ta’ cabazitaxel kienet ta’ 20 u 15 mg/m2, rispettivament.

F’3 pazjenti b’indeboliment epatiku sever (total tal-bilirubin >3 ULN), ġie osservat tnaqqis ta’ 39% fit-tneħħija meta mqabbel ma’ pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif li jindika xi effett ta’ indeboliment epatiku sever fuq il-farmakokinetika ta’ cabazitaxel. L-MTD ta’ cabazitaxel f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever ma ġiex stabbilit.

Skont tagħrif dwar is-sigurtà u t-tollerabbiltà, id-doża ta’ cabazitaxel għandha titnaqqas f’pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4). JEVTANA huwa kontraindikat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3).

*Indeboliment renali*

Ftit minn cabazitaxel jiġi mneħħi permezz tal-kliewi (2.3% tad-doża). Analiżi famakokinetika tal-popolazzjoni li saret f’170 pazjent li kienet tinkludi 14-il pazjent b’indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina fil-limiti bejn 30 sa 50 ml/min) u 59 pazjent b’indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina fil-limiti bejn 50 sa 80 ml/min) uriet li indeboliment renali ħafif għal moderat ma kellu ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta’ cabazitaxel. Dan ġie kkonfermat b’studju farmakokinetiku komparattiv magħmul b’mod speċifiku f’pazjenti b’kanċer solidu b’funzjoni renali normali (8 pazjenti), moderat (8 pazjenti) u sever (9 pazjenti), li rċevew ħafna ċikli ta’ cabazitaxel f’infużjoni IV waħda sa 25 mg/m2.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Reazzjonijiet avversi li ma ġewx osservati f’studji kliniċi iżda li dehru f’klieb wara t-teħid ta’ doża waħda, ħamest ijiem ta’ teħid u teħid ta’ darba fil-ġimgħa f’livelli ta’ espożizzjoni inqas minn dawk kliniċi u li jistgħu jkunu ta’ rilevanza f’użu kliniku kienu nekrożi arterjolari/periarterjolari fil-fwied, iperplażja tal-kanali biljari u/jew nekrożi epatoċellulari (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi li ma ġewx osservati f’studji kliniċi iżda li dehru fil-firien waqt studji ta’ tossiċità b’dożi ripetuti f’livelli ta’ espożizzjoni ogħla minn dawk kliniċi u li jistgħu jkunu ta’ rilevanza f’użu kliniku kienu disturbi fl-għajnejn ikkaratterizzati b’deġenerazzjoni/nefħa tal-fibra subkapsulari tal-lenti. B’mod parzjali, dawn l-effetti kienu riversibbli wara 8 ġimgħat.

Studji dwar ir-riskju ta’ kanċer ma sarux b’cabazitaxel.

Cabazitaxel ma kkawżax mutazzjonijiet fit-test (Ames) ta’ mutazzjoni bir-rivers fil-batterji. Ma kienx klastoġeniku f’test in vitro f’limfoċiti umani ( ma kkawżawx devjazzjoni mis-struttura normali tal-kromosomi iżda żied in-numru ta’ ċelluli poliplojdi) u fit-test in vivo fil-firien ikkawża żieda fil-mikronuklei. Dawn is-sejbiet dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni (permezz ta’ mekkaniżmu anewġeniku) huma parti mill-attività farmakoloġika tas-sustanza (l-inibizzjoni tad-depolimerizzazzjoni ta’ tubulin).

Fil-firien, cabazitaxel m’affettwax il-kapaċitajiet tagħhom ta’ tgħammir jew il-fertilità tagħhom. Madankollu, f’studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti, id-deġenerazzjoni tal-kapsula seminali u l-atrofija tal-kanal seminiferu fit-testikoli ġew osservati fil-firien u d-deġenerazzjoni testikulari (nekrożi limitat ta’ ċellula waħda tal-epitilju fl-epididimu), ġie osservat fil-klieb. L-esponiment fl-annimali kien simili jew inqas minn dak li jkun hemm fl-umani li qed jirċievu dożi klinikament rilevanti ta’ cabazitaxel.

Cabazitaxel, mogħti darba kuljum minn ġol-vini fil-ġranet 6 sa 17 ta’ ġestazzjoni, assoċjati ma’ tossiċità materna, ikkawża tossiċità embrijofetali fil-firien nisa li kienet tikkonsista minn mewt tal-feti u tnaqqis fil-piż medju tal-fetu flimkien ma’ ttardjar ta’ ossifikazzjoni tal-iskeletru. L-esponiment fl-annimali kien inqas minn dak li jkun hemm fl-umani li qed jirċievu dożi klinikament rilevanti ta’ cabazitaxel. Fil-firien, cabazitaxel jgħaddi minn ġol-plaċenta.

Fil-firien, cabazitaxel u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib matern f’ammonti li jkunu sa 1.5 % tad-doża mogħtija fuq 24 siegħa.

Rapport ta’ stima tar-riskju ambjentali (ERA)

Ir-riżultati ta’ studji ta’ stima tar-riskju ambjentali urew li l-użu ta’ JEVTANA ma jikkawżawx riskju sinifikanti lill-ambjent akwatiku. ( ara sezzjoni 6.6 dwar ir-rimi tal-prodott mediċinali mhux użat).

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Il-konċentrat

Polysorbate 80

Citric acid

Solvent

Ethanol 96 %

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbilitajiet**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6.

Kontenituri tal-infużjoni tal-PVC jew settijiet tal-infużjoni tal-polyurethane m’għandhomx jintużaw għall-preparazzjoni u l-għoti tas-soluzzjoni għall-infużjoni.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara li jinfetaħ

Il-kunjetti tal-konċentrat u tas-solvent għandhom jintużaw minnufih. Jekk dan ma jseħħx, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta’ ħażna waqt l-użu huma taħt ir-responsabbiltà tal-utent.

Wara l-ewwel dilwizzjoni tal-konċentrat mas-solvent:

Ġie muri li l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu hija ta’ siegħa f’temperatura ambjentali (15°C-30°C). Mil-lat mikrobijoloġiku, it-taħlita tal-konċentrat-solvent għandha tintuża minnufih. Jekk dan ma jseħħx, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta’ ħażna waqt l-użu huma taħt ir-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2°C - 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f’kundizzjonijiet mhux settiku ikkontrollati u validati.

Wara l-aħħar dilwizzjoni fil-flixkun/borża tal-infużjoni:

Ġie muri li l-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni tal-infużjoni hija ta’ 8 sigħat f’temperatura ambjentali (li tinkludi s-siegħa li ddum l-infużjoni) u għal 48 siegħa f’kundizzjonijiet ta’ temperatura ta’ friġġ (li tinkludi s-siegħa li ddum l-infużjoni).

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tintuża minnufih. Jekk dan ma jseħħx, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta’ ħażna waqt l-użu huma taħt ir-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2°C - 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f’kundizzjonijiet mhux settiku ikkontrollati u validati.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

Tagħmlux fil-friġġ.

Għall-kundizzjonijiet ta’ ħażna wara l-ftuħ u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Pakkett wieħed fih kunjett wieħed ta’ konċentrat u kunjett wieħed ta’ solvent:

• Konċentrat: 1.5 ml ta’ konċentrat f’kunjett ċar tal-ħġieġ (tat-tip 1) ta’ 15 ml magħluq b’tapp griż magħmul mill-gomma tal-chlorobutyl issiġillat b’għatu tal-aluminju mgħotti b’għatu tal-plastik aħdar ċar tat-tip ‘flip-off’. Kull kunjett fih 60 mg ta’ cabazitaxel għal kull 1.5 ml ta’ volum nominali (volum ta’ mili: 73.2 mg ta’ cabazitaxel/ 1.83 ml). Dan il-volum ta’ mili ġie stabbilit waqt l-iżvilupp ta’ JEVTANA biex jagħmel tajjeb għat-telf ta’ likwidu li jkun hemm waqt il-preparazzjoni tal-premix. Dan il-mili żejjed jassigura li wara d-dilwizzjoni bil-kontenut **kollu** tas-solvent li jiġi ma’ JEVTANA, wieħed ikun jista’ joħroġ minimu ta’ volum ta’ premix ta’ 6 ml li jkun fih 10 mg/ml ta’ JEVTANA li jikkorrispondi mal-ammont fuq it-tikketta ta’ 60 mg għal kull kunjett.

• Solvent: 4.5 ml ta’ solvent f’kunjett ċar tal-ħġieġ (tat-tip 1) ta’ 15 ml magħluq b’tapp griż magħmul mill-gomma tal-chlorobutyl issiġillat b’għatu tal-aluminju kulur tad-deheb mgħotti b’għatu tal-plastik bla kulur tat-tip ‘flip-off’. Kull kunjett fih 4.5 ml ta’ volum nominali. (volum ta’ mili: 5.67 ml). Dan il-volum ta’ mili ġie stabbilit waqt l-iżvilupp u dan il-mili żejjed jassigura, wara ż-żieda tal-kontenut **kollu** tal-kunjett tas-solvent mal-kontenut tal-kunjett tal-konċentrat ta’ JEVTANA 60 mg, konċentrazzjoni tas-soluzzjoni tal-premix ta’ 10 mg/ml ta’ JEVTANA.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

JEVTANA għandu jiġi ppreparat u mogħti biss minn ħaddiema mħarrġa fl-immaniġġar ta’ sustanzi ċitotossiċi. Ħaddiema li huma tqal m’għandhomx jaħdmu ma’ dan il-prodott mediċinali. Bħal kull sustanza antineoplastika oħra, wieħed għandu joqgħod attent meta jimmaniġġja jew jipprepara soluzzjonijiet ta’ JEVTANA, billi jagħmel użu ta’ apparat ta’ konteniment, jilbes ilbies protettiv (ez. ingwanti) u jsegwi l-proċeduri għall-preparazzjoni. Jekk f’xi stadju tal-immaniġġar JEVTANA jiġi f’kuntatt mal-ġilda, aħsel b’mod immedjat u sew bis-sapun u l-ilma. Jekk jiġi f’kuntatt mal-membrani mukożi, aħsel b’mod immedjat u sew bl-ilma.

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu dejjem jiġi dilwit bis-solvent **kollu** provdut qabel ma jiżdied mas-soluzzjoni għall-infużjoni.

Aqra din is-sezzjoni **KOLLHA** b’attenzjoni qabel ma tħallat u tiddilwi. JEVTANA jeħtieġ **ŻEWĠ** dilwizzjonijiet qabel ma jingħata. Segwi l-istruzzjonijiet ta’ preparazzjoni li huma pprovduti hawn taħt.

Nota: Kemm il-kunjett ikkonċentrat ta’ JEVTANA 60 mg/1.5 ml (volum ta’ mili: 73.2 mg ta’ cabazitaxel/1.83 ml) kif ukoll il-kunjett tas-solvent (volum ta’ mili: 5.67 ml) huma mimlijin ftit żejjed biex jagħmel tajjeb għal telf ta’ likwidu waqt il-preparazzjoni. Dan iż-żejjed jiżgura li wara d-dilwizzjoni bil-kontenut **KOLLU** tas-solvent li jiġi miegħu, jkun hemm soluzzjoni li fiha 10 mg/ml cabazitaxel.

Iż-żewġ fażijiet li ġejjin fil-proċess ta’ dilwizzjoni biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni għandhom isiru b’mod asettiku.

**Fażi 1: L-Ewwel dilwizzjoni tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni bis-solvent fornut**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fażi 1.1**  Ifli l-kunjett tal-konċentrat u s-solvent fornut. Is-soluzzjoni tal-konċentrat u s-solvent għandhom ikunu ċari. | Kunjett tas-solvent  Kunjett tal-konċentrat (60 mg - 1.5 ml) |
| |  | | --- | | **Fażi 1.2**  Permezz ta’ siringa li fiha labra, iġbed b’mod asettiku l-kontenut **kollu** tas-solvent fornut billi ddawwar il-kunjett iħares ftit ’l isfel bla ma taqilbu kompletament ta’ taħt fuq. | | Kunjett tas-solvent vial |
| **Fażi 1.3**  Injetta l-kontenut **kollu** fil-kunjett tal-konċentrat.  Biex kemm jista’ jkun tnaqqas ir-ragħwa meta tinjetta s-solvent, ipponta l-labra lejn il-ġenb ta’ ġewwa tal-kunjett tas-soluzzjoni tal-konċentrat u injetta bil-mod.  Ladarba tiġi rrikostitwita, is-soluzzjoni li tinkiseb ikun fiha 10 mg/ml ta’ cabazitaxel. | Taħlita tal-konċentrat-solvent 10 mg/ml  Kunjett tas-solvent |
| **Fażi 1.4**  Neħħi s-siringa u l-labra u ħawwad bil-mod b’mod manwali billi tibqa’ taqleb is-soluzzjoni ta’ taħt fuq sakemm tinkiseb soluzzjoni ċara u omoġenja. Tista’ tieħu madwar 45 sekonda. | Taħlita konċentrat-solvent 10 mg/ml |
| **Fażi 1.5**  Ħalli din is-soluzzjoni toqgħod għal madwar 5 minuti u mbagħad iċċekkja li s-soluzzjoni hija omoġenja u ċara.  Huwa normali li r-ragħwa tibqa’ hemm wara li jgħaddi dan il-ħin. | Taħlita konċentrat-solvent10 mg/ml |
| Din it-taħlita ta’ konċentrat u solvent li tinkiseb fiha 10 mg/ml ta’ cabazitaxel (mill-inqas 6 ml ta’ volum li jista’ jingħata). It-tieni dilwizzjoni għandha ssir immedjatament (fi żmien siegħa) kif iddettaljat fit-Tieni Fażi..  Jista’ jkun meħtieġ iktar minn kunjett wieħed tat-taħlita tal-konċentrat u s-solvent biex tingħata d-doża ordnata. | |
| **Fażi 2: It-tieni (l-aħħar) dilwizzjoni għall-infużjoni** | |
| **Fażi 2.1**  Iġbed b’mod asettiku l-ammont meħtieġ ta’ taħlita tal-konċentrat u s-solvent (10 mg/ml ta’ cabazitaxel), b’siringa mmarkata bil-volum u li fiha labra. Bħala eżempju, doża ta’ 45 mg JEVTANA tkun teħtieġ 4.5 ml mit-taħlita ta’ solvent u konċentrat ippreparata billi tiġi segwita l-Ewwel Fażi.  Minħabba li wara li tiġi ppreparata kif imfisser fl-Ewwel Fażi, r-ragħwa tista’ tibqa’ mal-ġenb tal-kunjett ta’ din is-soluzzjoni, l-aħjar huwa li l-labra tas-siringa titpoġġa fin-nofs meta tkun qed tinġibed is-soluzzjoni. | Taħlita konċentrat-solvent  concentrate-solvent mixture  concentrate-solvent mixture |
| **Fażi 2.2**  Injetta ġo kontenitur sterili ħieles mill-PVC u li fih jew soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 5% glucose jew ta’ sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tkun bejn 0.10 mg/ml u 0.26 mg/ml.. | Soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 5% glucose jew ta’ sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)  Ammont meħtieġ tat-taħlita konċentrat-solvent |
| **Fażi 2.3**  Neħħi s-siringa u ħallat il-kontenut tal-borża jew tal-flixkun tal-infużjoni b’mod manwali billi tbandlu minn naħa għall-oħra. |  |
| **Fażi 2.4**  Bħal prodotti l-oħra kollha li jingħataw fil-vini, is-soluzzjoni tal-infużjoni li tinkiseb għandha tiġi miflija viżwalment qabel ma tintuża. Peress li s-soluzzjoni tal-infużjoni hija ssaturata żżejjed, din tista’ tikkristallizza bi żmien. Jekk jiġri hekk, is-soluzzjoni m’għandhiex tintuża u għandha tintrema. |  |

Is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tintuża minnufih. Madanakollu, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu jista’ jkun itwal taħt kundizzjonijiet speċifiċi msemmija fis-sezzjoni 6.3.

Filtru tal-pajp tad-dripp ta’ daqs nominali ta’ apertura ta’ 0.22 mikrometru (jirreferu għalih ukoll bħala 0.2 mikrometru) huwa rrakkomandat waqt l-għoti.

Reċipjenti tal-infużjoni tal-PVC jew settijiet tal-infużjoni ta’ polyurethane m’għandhomx jintużaw għall-preparazzjoni u l-għoti tas-soluzzjoni tal-infużjoni.

JEVTANA m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħra ħlief dawk imsemmija..

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franza

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU1/11/676/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Marzu 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 14 Diċembru 2015

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

**ANNESS II**

1. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT
2. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

**Ċ KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ.**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTURI **RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-

UŻU

Prodott mediċinali jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness 1: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni ta’ PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju** **(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**  **KAXXA TA’ BARRA** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

JEVTANA 60 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

cabazitaxel

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA** |

Ml ta’ konċentrat fih 40 mg ta’ cabazitaxel.

Kunjett wieħed ta’ 1.5 ml ta’ konċentrat fih 60 mg ta’ cabazitaxel

Il-kunjett tal-konċentrat(mili: 73.2 mg ta’ cabazitaxel/1.83 ml) u l-kunjett tas-solvent (5.67 ml) fihom ftit żejjed sabiex jagħmlu tajjeb għat-telf li jkun hemm waqt il-preparazzjoni. Dan il-mili żejjed jiżgura li wara **l-ewwel dilwizzjoni bil-kontenut KOLLU tal-kunjett tas-solvent**, il-konċentrazzjoni ta’ cabazitaxel hija ta’ 10 mg/ml

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

Eċċipjenti

Kunjett ta’ konċentrat: polysorbate 80 u citric acid.

Kunjett ta’ solvent: ethanol 96% u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta’ 1.5 ml ta’ konċentrat u kunjett ta’ 4.5 ml ta’ solvent

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Kunjetti għall-użu ta’ darba biss

**ATTENZJONI: Meħtieġa żewġ fażijiet ta’ dilwizzjoni. Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.**

Għall-użu minn ġol-vini (infużjoni) WARA l-aħħar dilwizzjoni

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

ĊITOTOSSIKU

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

Aqra l-fuljett għad-data ta’ skadenza tas-soluzzjoni li tkun ġiet dilwita

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

Tagħmlux fil-friġġ

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franza

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/11/676/001

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott:

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **TIKKETTA TAL-KUNJETT għal KONĊENTRAT** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA** |

JEVTANA 60 mg konċentrat sterili

cabazitaxel

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

Iddilwi bis-solvent fornut KOLLU

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott

|  |
| --- |
| **5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI** |

1.5 ml

10 mg/ml wara l-ewwel dilwizzjoni

**6. OĦRAJN**

Soluzzjoni għall-infużjoni minn ġol-vini (IV) wara l-aħħar dilwizzjoni (ara l-fuljett ta’ tagħrif).

Dan il-kunjett huwa mimli bi ftit żejjed.

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **TIKKETTA TAL-KUNJETT għal SOLVENT** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA** |

SOLVENT għal JEVTANA

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

**Uża l-kontenut KOLLU għad-dilwizzjoni (ara l-fuljett ta’ tagħrif)**

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott

|  |
| --- |
| **5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI** |

4.5 ml **(**ethanol 96% u ilma għall-injezzjonijiet**)**.

**6. OĦRAJN**

Dan il-kunjett huwa mimli bi ftit żejjed

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**JEVTANA 60 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni**

cabazitaxel

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu JEVTANA u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata JEVTANA
3. Kif għandek tuża JEVTANA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen JEVTANA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu JEVTANA u għalxiex jintuża**

L-isem tal-mediċina tiegħek hu JEVTANA. L-isem komuni tiegħu huwa cabazitaxel. Jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa “taxanes” użati fil-kura tal-kanċers.

JEVTANA jintuża fil-kura tal-kanċer tal-prostata li javanza wara li tkun ittieħdet kimoterapija oħra. Hu jaħdem billi jwaqqaf iċ-ċelluli milli jikbru u jitkattru.

Bħala parti mill-kura tiegħek, ser tieħu wkoll mediċina tat-tip kortikosterojdi (prednisone jew prednisolone) mill-ħalq kuljum. Staqsi lit-tabib tiegħek għal aktar tagħrif dwar din il-mediċina l-oħra.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża JEVTANA**

**Tużax JEVTANA jekk**

* inti allerġiku/a (tbati minn sensittività eċċessiva) għal cabazitaxel, għal taxanes oħra, jew polysorbate 80 jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6),
* in-numru taċ-celluli tad-demm bojod tiegħek huwa baxx ħafna (għadd tan-newtrofili anqas minn jew ugwali għal 1,500 /mm3),
* b’mod sever, il-fwied tiegħek ma jiffunzjonax tajjeb,
* dan l-aħħar ingħatajt jew ser tingħata vaċċin kontra l-yellow fever.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik m’għandekx tingħata JEVTANA. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu JEVTANA.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Qabel kull kura b’JEVTANA, isirulek testijiet tad-demm biex jiġi vverifikat li għandek biżżejjed ċelluli tad-demm u li l-funzjoni tal-fwied u l-kliewi tiegħek huma suffiċjenti biex tingħata JEVTANA.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

* ikollok id-deni. Waqt il-kura b’JEVTANA, huwa aktar probabbli li l-għadd ta’ ċelluli tad-demm bojod tiegħek jitnaqqas. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja demmek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek għal sinjali ta’ infezzjonijiet. Tista’ tingħata mediċini oħra sabiex jinżamm in-numru taċ-ċelluli tad-demm tiegħek. Nies bl-għadd tad-demm baxx jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet ta’ periklu għall-ħajja. L-ewwel sinjal ta’ infezzjoni jista’ jkun id-deni, għalhekk, jekk jitlagħlek id-deni, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.
* qatt kellek xi allerġija. Waqt il-kura b’JEVTANA jistgħu jseħħu reazzjonijiet allerġiċi serji.
* ikollok dijarea qawwija jew li ddum, tħossok imqalla’ jew tibda tirrimetti. Kull waħda minn dawn tista’ tikkawża d-deidrazzjoni. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jikkurak.
* tħoss idejk jew saqajk imtarrxin, inemnmu, jaħarqu jew bi tnaqqis ta’ sensazzjonijiet.
* għandek xi problemi ta’ dmija mill-imsaren jew hemm xi tibdil fil-kulur tal-ippurgar tiegħek jew uġigħ fl-istonku. Jekk id-dmija jew l-uġigħ huwa sever, it-tabib se jwaqqaflek il-kura tiegħek b’JEVTANA. Dan għaliex JEVTANA jista’ jżid ir-riskju ta’ dmija jew li tiżviluppa toqob fil-ħajt tal-musrana.
* għandek problemi fil-kliewi.
* għandek il-ġilda u għajnejk li jisfaru, l-awrina tiskura, nawseja severa (tħossok ma tiflaħx) jew tirremetti, għax jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta’ problemi fil-fwied.
* jekk tesperjenza xi żieda jew tnaqqis sinifikanti fil-volum tal-awrina kuljum.
* għandek id-demm fl-awrina

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għid lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista’ jnaqqas id-doża ta’ JEVTANA jew iwaqqaf il-kura.

**Mediċini oħra u JEVTANA**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta. Dan għaliex xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif JEVTANA jaħdem jew JEVTANA jista’ jaffettwa kif jaħdmu mediċini oħra. Dawn il-mediċini jinkludu li ġejjin:

- ketoconazole, rifampicin (għall-infezzjonijiet);

- carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin (għall-epilessija);

- St John’s Wort (*Hypericum perforatum*) (rimedju mill-ħxejjex għad-depressjoni u kundizzjonijiet oħra);

- statins (bħal simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin, jew pravastatin) (biex tnaqqas il-kolesterol fid-demm tiegħek);

- valsartan (għall-pressjoni għolja fid-demm);

- repaglinide (għad-dijabete).

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu xi tilqim waqt li tkun qiegħed tieħu JEVTANA.

**Tqala, treddigħ u fertilità**

JEVTANA mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

Uża kondom waqt is-sess jekk is-sieħba tiegħek tqila jew tista’ toħroġ tqila. JEVTANA jista’ jkun preżenti fis-semen tiegħek u jista’ jaffettwa lill-fetu. Inti rrikkmandat li ma tnissilx tarbija waqt u sa 4 xhur wara t-trattament u li tieħu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament peress li JEVTANA jista’ jaltera l-fertilità maskili.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Meta tieħu din il-mediċina tista’ tħossok għajjien jew sturdut. Jekk tħossok hekk, issuqx u tagħmilx użu minn għodda jew magni sakemm tħossok aħjar.

**JEVTANA fih l-ethanol (l-alkoħol)**

Din il-mediċina fiha 573 mg ta’ alkoħol (ethanol) f’kull kunjett ta’ solvent. L-ammont fid-doża ta’ din il-mediċina hija ekwivalenti għal inqas minn 11 ml ta’ birra jew 5 ml ta’ inbid. L-ammont żgħir ta’ alkoħol f’din il-mediċina mhu se jkollu ebda effett li jidher. Jekk għandek il-vizzju tal-alkoħol, għandek mard tal-fwied, jew epilessija, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina.

**JEVTANA fih polysorbate 80 (E 433)**

Din il-mediċina fiha 1.56 g ta’ polysorbate 80 f’kull kunjett ta’ konċentrat ta’ 60 mg li huwa ekwivalemti għal 1.04 g/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji li taf bihom. Polysorbates jistgħu jkollhom effett fuq il-qalb u ċ-ċirkolazzjoni tad-demm tiegħek (e.ż., taħbit tal-qalb li mhuwiex regolari jew normali, jew pressjoni baxxa tad-demm).

**3. Kif għandek tuża JEVTANA**

**Istruzzjonijiet għall-użu**

Qabel ma tieħu JEVTANA jingħatawlek mediċini kontra l-allerġiji biex jitnaqqaslek ir-riskju ta’ reazzjonijiet allerġiċi.

* JEVTANA jingħatalek minn tabib jew infermier.
* JEVTANA jrid jiġi ppreparat (dilwit) qabel ma jingħata. Tagħrif prattiku għat-tobba, infermiera u spiżjara dwar l-immanniġġjar u l-għoti ta’ JEVTANA huwa pprovdut ma’ dan il-fuljett.
* JEVTANA jingħatalek l-isptar permezz ta’ dripp (infużjoni) li jieħu madwar siegħa, f’waħda mill-vini tiegħek.
* Bħala parti mill-kura tiegħek, ser tieħu wkoll mediċina tat-tip kortikosterojdi (prednisone jew prednisolone) mill-ħalq kuljum.

**Kemm u meta tieħu**

* Id-doża li ssoltu tingħata tiddependi fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek jikkalkula l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek f’metri kwadri (m²) u jiddeċiedi x’doża għandek tieħu.
* Normalment ikollok infużjoni darba kull 3 ġimgħat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’ kulħadd. Dawn jiddiskutihom miegħek it-tabib tiegħek u jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali tal-kura tiegħek.

**Ara tabib minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:**

* deni (temperatura għolja). Dan huwa komuni (jistgħu jiġu affettwati sa persuna 1 minn kull 10 ).
* telf kbir ta’ fluwidi tal-ġisem (deidrazzjoni). Dan huwa komuni (jistgħu jiġu affettwati sa persuna 1 minn kull 10 ). Dan jista’ jiġri jekk ikollok dijarea qawwija jew li ddum, jew deni, jew jekk tirrimetti.
* uġigħ sever fl-istonku jew uġigħ fl-istonku li ma jmurx. Dan jista’ jseħħ jekk għandek xi toqba fl-stonku, kanal tal-ikel, intestin jew musrana (perforazzjoni gastrointestinali). Dan jista’ jwassal għall-mewt.

Jekk wieħed minn dawn japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

**Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

**Komuni ħafna** (jistgħu jiġu affettwati aktar minn persuna 1 minn kull 10):

* tnaqqis fin-numru ta’ ċelluli tad-demm ħomor (anemija) jew bojod (importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet)
* tnaqqis fin-numru ta’ plejtlits (li jirriżulta f’żieda fir-riskju ta’ fsada)
* telf ta’ aptit (anoressija)
* taqlib tal-istonku inkluż tqalligħ, rimettar, dijarea jew stitikezza
* uġigħ fid-dahar
* demm fl-awrina
* għaja, debbulizza u nuqqas ta’ enerġija.

**Komuni** (jistgħu jiġu affettwati sa persuna 1 minn kull 10):

* tibdil fit-togħma
* qtugħ ta’ nifs
* sogħla
* uġigħ addominali
* telf temporanju ta’ xagħar (f’ħafna każi x-xagħar għandu jerġa’ jikber b’mod normali)
* uġigħ fil-ġogi
* infezzjoni fil-passaġġ urinarju
* nuqqas ta’ ċelluli tad-demm bojod assoċjat ma’ deni u infezzjoni
* tħoss idejk u saqajk imtarrxin, inemnmu, jaħarqu jew bi tnaqqis ta’ sensazzjonijiet
* sturdament
* uġigħ ta’ ras
* tnaqqis jew żieda fil-pressjoni
* dwejjaq fl-istonku, ħruq ta’ stonku jew tifwiq
* uġigħ fl-istonku
* morliti
* spażmu ta’ muskoli
* għamil tal-awrina bl-uġigħ jew spiss
* inkontinenza tal-awrina
* mard jew problemi fil-kliewi
* maħsusa fil-ħalq jew fuq ix-xufftejn
* infezzjonijiet jew riskju ta’ infezzjonijiet
* livell għoli ta’ zokkor fid-demm
* insomnja
* konfużjoni mentali
* tħossok ansjuż
* sensazzjoni anormali jew nieqsa jew uġigħ fl-idejn u saqajn
* problemi ta’ bilanċ
* taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari
* embolu fis-sieq jew fil-pulmun
* il-ġilda tinħass sħuna jew il-wiċċ jiħmar
* uġigħ fil-ħalq jew griżmejn
* fsada mir-rektum
* skonfort, weġgħat, debbulizza jew uġigħ fil-muskoli
* nefħa tas-saqajn jew tar-riġlejn
* tkexkix ta’ bard
* distrub fid-difer (bidla fil-kulur tad-dwiefer tiegħek, id-dwiefer jistgħu jinqalgħu).

Mhux komuni ((jistgħu jiġu affettwati sa persuna 1 minn kull 100)

* livell baxx ta’ potassium fid-demm
* żarżir fil-widnejn
* il-ġilda tinħass sħuna
* il-ġilda tiħmar
* infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, li tista’ sseħħ meta l-bużżieqa tal-awrina tkun ġiet esposta preċedentement għal terapija ta’ radjazzjoni (ċistite minħabba l-fenomenu ta’ evokazzjoni ta’ radjazzjoni preċedenti)

**Frekwenza mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli):

* Mard interstizjali tal-pulmun (infjammazzjoni tal-pulmuni li tikkawża s-sogħla u diffikultà biex tieħu n-nifs).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen JEVTANA**

Żommu din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ skadenza li tidher fuq il-kartuna ta’ barra u fuq it-tikketta tal-kunjetti wara JIS. Id-data ta’ skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C.Tagħmlux fil-friġġ.

Tagħrif dwar kif jinħazen JEVTANA u x’ħin irid jintuża, la darba jiġi dilwit u huwa lest għall-użu, jinstab fis-sezzjoni “Tagħrif prattiku għall-professjonisti medikali jew fil-kura tas-saħħa dwar il-preparazzjoni, l-għoti u l-immaniġġjar ta’ Jevtana”.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih JEVTANA**

Is-sustanza attiva hija cabazitaxel. Millilitru ta’ konċentrat fih 40 mg cabazitaxel. Kunjett wieħed ta’ konċentrat fih 60 mg cabazitaxel.

Is-sustanzi l-oħra huma polysorbate 80 u aċidu ċitriku fil-konċentrat, u ethanol 96% u ilma għall-injezzjonijiet fis-solvent (ara sezzjoni 2 “JEVTANA fih l-alkoħol”.

Nota: Kemm il-kunjett ikkonċentrat ta’ JEVTANA 60 mg/1.5 ml (volum ta’ mili: 73.2 mg ta’ cabazitaxel/1.83 ml) kif ukoll il-kunjett tas-solvent (volum ta’ mili: 5.67 ml) huma mimlijin ftit żejjed biex jagħmlu tajjeb għal telf ta’ likwidu waqt il-preparazzjoni. Dan iż-żejjed jiżgura li wara d-dilwizzjoni bil-kontenut **KOLLU** tas-solvent li jiġi miegħu, jkun hemm soluzzjoni li fiha 10 mg/ml cabazitaxel.

**Id-dehra ta’ JEVTANA u l-kontenut tal-pakkett**

JEVTANA huwa konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Il-konċentrat huwa soluzzjoni zejtnija ta’ kulur isfar ċar għal isfar fil-kannella.

Is-solvent huwa soluzzjoni ċara u bla kulur.

Pakkett wieħed ta’ JEVTANA fih:

1. Kunjett wieħed tal-ħġieġ ċar li jintuża darba biss, magħluq b’tapp tal-gomma griż issiġillat b’għatu tal-aluminju u mgħotti b’għatu tal-plastik aħdar ċar tat-tip flip-off, li fih konċentrat ta’ 1.5 ml (volum nominali).
2. Kunjett wieħed tal-ħġieġ ċar li jintuża darba biss, magħluq b’tapp tal-gomma griż issiġillat b’għatu tal-aluminju kulur id-deheb u mgħotti b’għatu tal-plastik bla kulur tat-tip flip-off, li fih solvent ta’ 4.5 ml (volum nominali).

**Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franza

**Il-Manifattur**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**  Swixx Biopharma UAB  Tel: +370 5 236 91 40 |
| **България**  Swixx Biopharma EOOD  Тел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Sanofi s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.,  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel.: 0800 04 36 996  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13 | **Nederland**  Sanofi B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  Swixx Biopharma OÜ  Tel: +372 640 10 30 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  Sanofi Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  Sanofi Winthrop Industrie  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +385 1 2078 500 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Swixx Biopharma s.r.o.  Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39.800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd.  Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  Swixx Biopharma SIA  Tel: +371 6 616 47 50 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa.**

**TAGĦRIF PRATTIKU GĦALL-PROFESSJONISTI MEDIKALI JEW FIL-KURA TAS-SAĦĦA DWAR IL-PREPARAZZJONI, L-GĦOTI U L-IMMANIĠĠJAR TA’ JEVTANA** **60 mg KONĊENTRAT U SOLVENT GĦAL SOLUZZJONI GĦALL-INFUŻJONI**

Dan it-tagħrif huwa supplimentari għal sezzjonijiet 3 u 5 għal min qed jagħmel użu minnu.

Huwa importanti li taqra din il-proċedura kollha qabel il-preparazzjoni tas-soluzzjoni tal-infużjoni.

**Inkompatibbilitajiet**

Din il-mediċina m’għandhiex titħallat ma’ mediċini oħra ħlief dawk użati għad-dilwizzjonijiet.

**Perjodu ta’ ħażna u prekawzjonijiet speċjali tal-ħażna**

Għall-pakkett ta’ JEVTANA 60 mg konċentrat u solvent

Taħżinx ’l fuq minn30°C.

Tagħmlux fil-friġġ.

Wara l-ftuħ

Il-kunjetti tal-konċentrat u tas-solvent għandhom jintużaw minnufih. Jekk ma jintużawx minnufih, iż-żminijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta’ min qed jagħmel użu minnhom. Mil-lat mikrobijoloġiku, il-proċess ta’ dilwizzjoni f’żewġ fażijiet għandu jseħħ f’kundizzjonijiet ikkontrollati u asettiċi (ara taħt “Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-għoti”).

**Wara d-dilwizzjoni inizjali** tal-konċentrat ta’ JEVTANA 60 mg bil-kontenut KOLLU tal-kunjett tas-solvent, l-istabbilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet dimostrata għal siegħa f’temperatura ambjentali.

**Wara d-dilwizzjoni finali fil-borża/flixkun tal-infużjoni**

L-istabbilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni tal-infużjoni ġiet dimostrata għal 8 sigħat f’temperatura ambjentali (15°C - 30°C) inkluża s-siegħa tal-infużjoni u għal 48 siegħa f’kundizzjonijiet mkessħa inkluża s-siegħa tal-infużjoni.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmienijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta’ min qed jagħmel użu minnha u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2°C – 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f’kundizzjonijiet mhux settiċi kkontrollati u kkonfermati.

**Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-għoti**

Bħal b’kull sustanza antineoplastika oħra, għandha tittieħed kawtela fl-immaniġġar u l-għoti ta’ soluzzjonijiet ta’ JEVTANA, u jiġi kkunsidrat l-użu ta’ apparat ta’ trażżin, tagħmir protettiv personali (eż. ingwanti), u proċeduri tal-preparazzjoni.

Jekk JEVTANA, f’xi stadju tal-immaniġġar, jiġi f’kuntatt mal-ġilda, aħsel minnufih u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk jiġi f’kuntatt ma’ membrani mukużi, aħsel minnufih u bir-reqqa bl-ilma.

JEVTANA għandu jiġi ppreparat u mogħti biss minn ħaddiema mħarrġa fl-immaniġġar ta’ sustanzi ċitotossiċi. Ħaddiema li huma tqal m’għandhomx jaħdmu ma’ dan il-prodott.

Il-konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni għandu dejjem jiġi dilwit bis-solvent provdut **kollu** qabel ma jiżdied mas-soluzzjoni għall-infużjoni.

**Fażijiet ta’ preparazzjoni**

Aqra din is-sezzjoni **KOLLHA** b’attenzjoni qabel ma tħallat u tiddilwi. JEVTANA jeħtieġ **ŻEWĠ** dilwizzjonijiet qabel ma jingħata. Segwi l-istruzzjonijiet ta’ preparazzjoni li huma pprovduti hawn taħt.

Nota: Kemm il-kunjett ikkonċentrat ta’ JEVTANA 60 mg/1.5 ml (volum ta’ mili: 73.2 mg ta’ cabazitaxel/1.83 ml) kif ukoll il-kunjett tas-solvent (volum ta’ mili: 5.67 ml) huma mimlijin ftit żejjed biex jagħmlu tajjeb għal telf ta’ likwidu waqt il-preparazzjoni. Dan iż-żejjed jiżgura li wara d-dilwizzjoni bil-kontenut **KOLLU** tas-solvent li jiġi miegħu, jkun hemm soluzzjoni li fiha 10 mg/ml cabazitaxel.

Iż-żewġ fażijiet li ġejjin fil-proċess ta’ dilwizzjoni biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni għandhom isiru b’mod asettiku.

**Fażi 1: L-Ewwel dilwizzjoni tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni bis-solvent fornut**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fażi 1.1**  Ifli l-kunjett tal-konċentrat u s-solvent fornut. Is-soluzzjoni tal-konċentrat u s-solvent għandhom ikunu ċari. | Kunjett tas-solvent  Kunjett tal-konċentrat (60 mg - 1.5 ml) |
| |  | | --- | | **Fażi 1.2**  Permezz ta’ siringa li fiha labra, iġbed b’mod asettiku l-kontenut **kollu** tas-solvent fornut billi ddawwar il-kunjett iħares ftit ’l isfel bla ma taqilbu kompletament ta’ taħt fuq. | | Kunjett tas-solvent vial |
| **Fażi 1.3**  Injetta l-kontenut **kollu** fil-kunjett tal-konċentrat.  Biex kemm jista’ jkun tnaqqas ir-ragħwa meta tinjetta s-solvent, ipponta l-labra lejn il-ġenb ta’ ġewwa tal-kunjett tas-soluzzjoni tal-konċentrat u injetta bil-mod.  Ladarba tiġi rrikostitwita, is-soluzzjoni li tinkiseb ikun fiha 10 mg/ml ta’ cabazitaxel. | Taħlita konċentrat-solvent 10 mg/ml  Kunjett tas-solvent |
| **Fażi 1.4**  Neħħi s-siringa u l-labra u ħawwad bil-mod b’mod manwali billi tibqa’ taqleb is-soluzzjoni ta’ taħt fuq sakemm tinkiseb soluzzjoni ċara u omoġenja. Tista’ tieħu madwar 45 sekonda. | Taħlita konċentrat-solvent 10 mg/ml |
| **Fażi 1.5**  Ħalli din is-soluzzjoni toqgħod għal madwar 5 minuti u mbagħad iċċekkja li s-soluzzjoni hija omoġenja u ċara.  Huwa normali li r-ragħwa tibqa’ hemm wara li jgħaddi dan il-ħin. | Taħlita konċentrat-solvent 10 mg/ml |
| Din it-taħlita ta’ konċentrat u solvent li tinkiseb fiha 10 mg/ml ta’ cabazitaxel (mill-inqas 6 ml ta’ volum li jista’ jingħata). It-tieni dilwizzjoni għandha ssir immedjatament (fi żmien siegħa) kif iddettaljat fit-Tieni Fażi..  Jista’ jkun meħtieġ iktar minn kunjett wieħed tat-taħlita tal-konċentrat u s-solvent biex tingħata d-doża ordnata. | |
| **Fażi 2: It-tieni (l-aħħar) dilwizzjoni għall-infużjoni** | |
| **Fażi 2.1**  Iġbed b’mod asettiku l-ammont meħtieġ ta’ taħlita tal-konċentrat u s-solvent (10 mg/ml ta’ cabazitaxel), b’siringa mmarkata bil-volum u li fiha labra. Bħala eżempju, doża ta’ 45 mg JEVTANA tkun teħtieġ 4.5 ml mit-taħlita ta’ solvent u konċentrat ippreparata billi tiġi segwita l-Ewwel Fażi.  Minħabba li wara li tiġi ppreparata kif imfisser fl-Ewwel Fażi, r-ragħwa tista’ tibqa’ mal-ġenb tal-kunjett ta’ din is-soluzzjoni, l-aħjar huwa li l-labra tas-siringa titpoġġa fin-nofs meta tkun qed tinġibed is-soluzzjoni. | Taħlita konċentrat-solvent 10 mg/ml  concentrate-solvent mixture  concentrate-solvent mixture |
| **Fażi 2.2**  Injetta ġo kontenitur sterili ħieles mill-PVC u li fih jew soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 5% glucose jew ta’ sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tkun bejn 0.10 mg/ml u 0.26 mg/ml.. | Soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 5% glucose jew ta’ sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)  Ammont meħtieġ tat-taħlita konċentrat-solvent |
| **Fażi 2.3**  Neħħi s-siringa u ħallat il-kontenut tal-borża jew tal-flixkun tal-infużjoni b’mod manwali billi tbandlu minn naħa għall-oħra.. |  |
| **Fażi 2.4**  Bħal prodotti l-oħra kollha li jingħataw fil-vini, is-soluzzjoni tal-infużjoni li tinkiseb għandha tiġi miflija viżwalment qabel ma tintuża. Peress li s-soluzzjoni tal-infużjoni hija ssaturata żżejjed, din tista’ tikkristallizza bi żmien. Jekk jiġri hekk, is-soluzzjoni m’għandhiex tintuża u għandha tintrema.. |  |

Is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tintuża minnufih. Madanakollu, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu jista’ jkun itwal taħt kundizzjonijiet speċifiċi msemmija fis-sezzjoni **Perjodu ta’ ħażna u prekawzjonijiet speċjali tal-ħażna** aktar ’il fuq.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**Metodu ta’ kif għandu jingħata**

JEVTANA jingħata bħala infużjoni ta’ siegħa.

Filtru tal-pajp tad-dripp ta’ daqs nominali ta’ apertura ta’ 0.22 mikrometru (jirreferu għalih ukoll bħala 0.2 mikrometru) huwa rrakkomandat waqt l-għoti.

Reċipjenti tal-infużjoni tal-PVC jew settijiet tal-infużjoni ta’ polyurethane m’għandhomx jintużaw għall-preparazzjoni u l-għoti tas-soluzzjoni tal-infużjoni.