

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru ta' konċentrat fih 40 mg ta' cabazitaxel.

Kunnett 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-kunnett ikkonċentrat ta' JEVTANA 60 mg/1.5 ml (volum ta' mili: 73.2 mg ta' cabazitaxel/1.83 ml) kif ukoll il-kunnett 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 kunnett ta' konċentrat ta' 60 mg li huwa ekwivalenti għal 1.04 g/mL (ara sezzjoni 4.4).

Kunnett wieħed ta' solvent fih 573.3 mg ta' ethanol 96 %.

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

3. GHAMLA 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. TAGHRIF 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 preċedementent 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 dawg 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-bronkospazmu (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),
- kortikosteroid (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 bhall-insuffiċjenza renali.

Požoloġija

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

Aggustamenti 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
Newtopenija ta' grad ≥ 3 li qieghda tiehu fit-tul (iżjed minn ġimgha) minkejja kura xierqa li tinkludi G-CSF	Ipposponi l-kura sakemm l-għadd tan-newtrofili huwa $>1,500$ ċelluli/mm ³ , imbagħad naqqas id-doża ta' cabazitaxel minn 25 mg/m ² għal 20 mg/m ² .
Newtopenija bid-deni jew infezzjoni newtopenika	Ipposponi l-kura sakemm tara titjib jew ir-reazzjoni tkun għaddiet, u sakemm l-għadd tan-newtrofili huwa $>1,500$ ċelluli/mm ³ , imbagħad naqqas id-doża ta' cabazitaxel minn 25 mg/m ² għal 20 mg/m ² .
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/m ² għal 20 mg/m ² .
Newropatija periferali ta' grad ≥ 2	Ipposponi l-kura sakemm tara titjib, imbagħad naqqas id-doża ta' cabazitaxel minn 25 mg/m ² għal 20 mg/m ² .

Jekk il-pazjenti jibqgħu jkollhom xi wiehed minn dawn ir-reazzjonijiet b'doża ta' 20 mg/m², wiehed jista' jikkonsidra li jnaqqas iżjed id-doża għal 15 mg/m² jew li JEV TANA 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 mneħhi mill-kliwi. M'hemmx bżonn ta' agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi fejn m'hemmx il-ħtieġa tal-omodjalisi. Pazjenti li jipprezentaw b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (tneħħija tal-creatinine (CL_{CR} < 15 mL/min/1.73 m²), minhabba l-kondizzjoni

tagħhom u l-ammont limitat ta' tagħrif disponibbli għandhom jiġu kkurati b'kawtela u mharsa 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 mediċinali oħra fl-istess ħin

Għandu jiġi evitat l-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali li huma stimulatori qawwijn jew inibituri qawwijn 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-adolesxenti taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' JEVTANA ma għewx 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 jithallat 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 wiehed 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 mharsa 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-bronkospazmu. Jistgħu jseħħu reazzjonijiet severi u li jistgħu jinkludu raxx/eritema ġeneralizzata, pressjoni baxxa u bronkospazmu. 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 newtopenija, anemija, tromboċitopenija jew panċitopenija (ara "Riskju ta' newtopenija" u "Anemija" f' sezzjoni 4.4 aktar 'l isfel).

Riskju ta' newtopenija

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-newtopenija (newtopenija bid-deni, newtopenija fit-tul jew infezzjoni newtopenika). Profilassi primarja b'G-CSF għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'karatteristiċi kliniċi li huma ta' riskju għoli (età > 65 sena, stat ġenerali hażin, episodji preċedenti ta' newtopenija bid-deni, radjazzjoni preċedenti f' postijiet estensivi, stat ta' nutrizzjoni

fqira jew mard iehor serju fl-istess hin) u li jagħmluhom sugġetti għal zieda fil-kumplikazzjonijiet min-newtropsenja fit-tul. Għe muri li G-CSF inaqqas l-inċidenza u s-severità tan-newtropsenja. In-newtropsenja 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-demmi isir kull gimgħa 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' newtropsenja bid-deni jew newtropsenja fit-tul minkejja kura xierqa (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jergġu jigu kkurati biss meta n-newtrofili jkunu rkupraw għal-livell ta' $\geq 1,500/\text{mm}^3$ (ara sezzjoni 4.3).

Disturbi gastrointestinali

Sintomi bħal uġiġ addominali u sensitività, deni, stitikezza persistenti, dijarea, b'newtropsenja jew mingħajr, jistgħu jkunu manifestazzjonijiet bikrija ta' tossiċità serja gastrointestinali u għandhom jigu 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 jigu kkurati permezz ta' prodotti mediċinali li normalment jintużaw kontra d-dijarea. Għandhom jittiehdu miżuri xierqa sabiex il-pazjenti jergġu jigu idratati. Id-dijarea tista' ssehh b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li jkunu diġà rċewew radjazzjoni fiż-żona tal-addome u l-pelvis. Id-deidrazzjoni hija aktar komuni f'pazjenti li għandhom 65 sena jew iżjed. Għandhom jittiehdu miżuri xierqa sabiex il-pazjenti jergġu jigu idratati u li jigu 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 jigu kkurati permezz ta' anti-emetiċi komuni.

Riskju ta' reazzjonijiet gastrointestinali serji

Emorraġija gastrointestinali (GI) u perforazzjoni, ileus, kolite, inkluz 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: daww b'newtropsenja, l-anzjani, l-użu fl-istess hin ta' NSAIDs, terapija ta' kontra l-plejtlits jew anti-koagulant u pazjenti b'passat mediku ta' radjoterapija 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 jigu avżati biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom qabel ma jkomplu l-kura jekk jiżviluppaw sintomi tan-newropatija bħal uġiġ, hruq, tingiż, tnemnin jew debulizza. Qabel kull kura, it-tabib għandu jeżamina l-pazjent għal presenja tan-newropatija jew jekk din x'qiegħda tmur għall-aħjar. Id-doża ta' cabazitaxel għandha titnaqqas minn 25 mg/m^2 sa 20 mg/m^2 għal newropatija periferali ta' grad ≥ 2 li qiegħda ddum fiż-żmien (ara sezzjoni 4.2).

Anemija

Għet osservata l-anemija f'pazjenti li qed jirċievu cabazitaxel (ara sezzjoni 4.8). L-emoglobina u l-ematokrit għandhom jigu 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' $< 10 \text{ g/dl}$ u għandhom jittiehdu miżuri xierqa skont kif indikat klinikament.

Riskju ta' insuffiċjenza renali

Ġew irrappurtati disturbi renali flimkien ma' sepsis, deidrazzjoni severa minhabba d-dijarea, rimettar u uropatija ta' imblukkar. Għet osservata l-insuffiċjenza renali inkluz każijiet li rriżultaw fil-mewt tal-pazjent. Jekk issehh l-insuffiċjenza renali, għandhom jittiehdu miżuri xierqa sabiex tinstab il-kawża u l-pazjenti għandhom jigu kkurati b'mod intensiv.

Tul il-kura b'cabazitaxel għandha tiġi assicurata 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 tittiehed fil-bidu tal-kura bħala linja bażi, ma' kull għadd tad-demem u kull darba l-pazjent jirrapporta tibdil fil-volum tal-awrina. Il-kura b'cabazitaxel għandha titwaqqaf f'każ li l-funzjoni renali titdgħajjed sew għal insuffiċjenza renali ta' $\geq$ CTCAE 4.0 Grad 3.

Disturbi respiratorji

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

Jekk jiżviluppaw sintomi pulmonarji godda jew is-sintomi jmorru għall-aġar, 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-dijanjozi. L-użu bikri ta' miżuri ta' kura ta' support jistgħu jgħinu sabiex titjieb il-kundizzjoni. Il-benefiċċju mit-tehid mill-ġdid tat-trattament b'cabazitaxel irid jiġi evalwat sew.

Riskju ta' aritmiji kardijaċi

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

Anzjani

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

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Il-kura b'JEVTANA huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (total tal-bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Id-doża għandha titnaqqas għall-pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (total tal-bilirubin >1 sa $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ jew AST $>1.5 \times \text{ULN}$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Interazzjonijiet

L-ghoti flimkien ma' inibituri qawwjin ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minhabba li jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' cabazitaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5). Jekk l-ghoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A ma jstax jiġi evitat, għandu jitqies monitoraġġ mill-qrib għal tossiċità u tnaqqis fid-doża ta' cabazitaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

L-ghoti flimkien ma' indutturi qawwjin ta' CYP3A għandu jiġi evitat minhabba li huma jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' cabazitaxel fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha 573 mg ta' alkoħol (ethanol) f'kull kunjett ta' solvent. L-ammont fid-doża ta' din il-medicina hija ekwivalenti għal inqas minn 11 ml ta' birra jew 5 ml ta' inbid. L-ammont żgħir ta' alkoħol f'din il-medicina mhu se jkollu ebda effett li jidher. Madankollu, għandha tittiehed 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-medicina 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 allergiċi. Polysorbates jistgħu jkollhom effetti kardjovaskulari (ipotensjoni/ dipressjoni kardijaka). Sabiex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' effetti kardjovaskulari wiehed għandu jikkunsidra jnaqqas ir-rata tal-infużjoni.

Wiehed irid jikkunsidra l-potenzjal ta' polysorbate li jtawwal il-QT u li jikkawża torsades de pointes meta jintuża fl-istess hin mal-medicini li jtawlu l-intervall QT/QTc jew għal pazjenti bis-sindromu kongenitali.

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 ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* wrew li cabazitaxel jigi 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-tnehhija ta' cabazitaxel li jikkorrisponi għal żieda ta' 25% fl-AUC. Għalhekk l-għoti fl-istess hin ma' inibituri qawwjin ta' CYP3A (eż., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) għandu jigi evitat minhabba li jistgħu jseħħu żidiet fil-koncentrazzjonijiet 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-tnehhija ta' cabazitaxel.

Stimulaturi ta' CYP3A

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

Għalhekk l-għoti fl-istess hin ma' indutturi qawwjin ta' CYP3A (eż., phenytoin, carbamazepine, rifampin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital) għandu jigi evitat minhabba li jista' jseħh tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet 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*, gie muri li cabazitaxel jinibixxi wkoll il-proteini ta' trasport li jagħmlu parti mill-Polipeptidi ta' Trasport tal-Anijoni Organici OATP1B1. Ir-riskju ta' interazzjoni ma' sustrati ta' OATP1B1 (eż. statins, valsartan, repaglinide) huwa possibbli, l-aktar waqt il-hin tal-infuzjoni (siegħa) u sa 20 minuta wara t-tmiem tal-infuzjoni. Huwa rakkomandat li qabel ma jingħataw is-sustrati ta' OATP1B1 ikun hemm intervall ta' 12-il siegħa minn qabel l-infuzjoni u sa 3 sigħat wara t-tmiem tal-infuzjoni.

Tilqim

L-għoti ta' tilqim li huwa ħaj jew ħajjin attenwati, f'pazjenti li l-immunità tagħhom hija baxxa minhabba l-medicini kemoterapewtiċi, jista' jwassal għal infezzjonijiet serji jew fatali. It-tilqim b'vaċċin ħaj-attenwat għandu jigi 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 dgħajfef.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Miżura ta' kontraċezzjoni

Minhabba 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.

Treddigh

Dejta farmakokinetika magħmula fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' cabazitaxel u l-metaboliti tiegħu fil-halib 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 farmakologiku tat-taxanes, il-potenzjal tagħhom ta' effett tossiku fuq il-ġeni permezz ta' mekkaniżmu anawgenu u l-effett ta' bosta sustanzi ta' din il-klassi fuq il-fertilità fl-istudji fuq l-animali, effett fuq il-fertilità fl-irġiel ma jistax jiġi eskluż fl-umani.

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Cabazitaxel għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni peress li jista' jikkawża gheja u sturdament. Il-pazjenti huma avżati biex ma jsuqux jew jhaddmu 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 giet 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 rezistenti għall-kastrazzjoni li ġew ikkurati b'25 mg/m² cabazitaxel darba kull 3 ġimgħat. Il-pazjenti rċewew 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-newtopenija (87.9%), it-tromboċitopenija (41.1%), u d-dijarrea (42.1%), gheja (25.0 %) u astenja (15.4 %). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' grad ≥ 3 li sehhew f'mill-inqas 5 % tal-pazjenti kienu n-newtopenija (73.1 %), il-lewkopenija (59.5%), l-anemija (12.0%), in-newtopenija bid-deni (8.0 %) u d-dijarrea (4.7 %).

It-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi sehhew 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-gheja u n-newtopenija.

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 $\geq 3 = G \geq 3$). Il-frekwenzi huma bbażati fuq il-grad kollha u deskritti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi u anomalitajiet 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 (%)		Mhux komuni	Grad ≥ 3 n (%)
		Komuni hafna	Komuni		
	Infezzjoni/sepsis newtopenika*		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)

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Reazzjoni Avvers	Il-Gradi kollha n (%)			Grad _{≥3} n (%)
		Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	
	Infezzjoni fil-passaġġ urinarju		103 (9.4)		19 (1.7)
	Influenza		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-demmu u tas-sistema limfatika	Newtropsenja ^{a*}	950 (87.9)			790 (73.1)
	Anemija ^a	1073 (99.0)			130 (12.0)
	Lewkopenija ^a	1008 (93.0)			645 (59.5)
	Tromboċitopenija ^a	478 (44.1)			44 (4.1)
	Newtropsenja 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)
	Iperglicemija		11 (1.0)		7 (0.6)
	Ipokalmija			8 (0.7)	2 (0.2)
Disturbi psikjatriċi	Insomnija		45 (4.1)		0
	Ansjetà		13 (1.2)		0
	Stat konfużjonali		12 (1.1)		2 (0.2)
Disturbi fis-sistema nervuża	Disġewżja		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
	Ugħigħ ta' ras		56 (5.1)		1 (<0.1)
	Letargija		15 (1.4)		1 (<0.1)
	Xjatika			9 (0.8)	1 (<0.1)
Disturbi fl-għajnejn	Konguntivite		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)

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Reazzjoni Avvers	Il-Gradi kollha n (%)			Grad _{≥3} n (%)
		Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa		38 (3.5)		5 (0.5)
	Trombozi 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)
	Hmura fil-wieċ			9 (0.8)	0
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs		97 (8.9)		9 (0.8)
	Soghla		79 (7.2)		0
	Ugħiż fiż-żona tal-ħalq u tal-faringi		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)
	Tqalligh	347 (31.8)			14 (1.3)
	Rimettar	207 (19.0)			14 (1.3)
	Stitikezza	202 (18.5)			8 (0.7)
	Ugħiż addominali		105 (9.6)		15 (1.4)
	Dispepsja		53 (4.9)		0
	Ugħiż fin-naha 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)
	Emorragija mir-rektum		14 (1.3)		4 (0.4)
	Halq xott		19 (1.7)		2 (0.2)
	Nefha fl-addome		14 (1.3)		1 (< 0.1)
	Stomatite		46 (4.2)		2 (0.2)
	Ileus*			7 (0.6)	5 (0.5)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Gastrite			10 (0.9)	0
	Kolite*			10 (0.9)	5 (0.5)
	Perforazzjoni gastrointestinali			3 (0.3)	1 (<0.1)
	Emorragija gastrointestinali			2 (0.2)	1 (<0.1)
	Alopeċja		80 (7.3)		0
	Ġilda xotta		23 (2.1)		0
	Eritema			8 (0.7)	0
	Disturb fid-difer		18 (1.6)		0

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Reazzjoni Avvers	Il-Gradi kollha n (%)			Grad _{≥3} n (%)
		Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue	Ugħigh fid-dahar	166 (15.2)			24 (2.2)
	Artralġja		88 (8.1)		9 (0.8)
	Ugħigh fl-estremittajiet		76 (7.0)		9 (0.8)
	Spazmi muskolari		51 (4.7)		0
	Majalġja		40 (3.7)		2 (0.2)
	Ugħigh muskolu-skeletrali fis-sider		34 (3.1)		3 (0.3)
	Debbulizza fil-muskoli		31 (2.8)		1 (0.2)
	Ugħigh 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)
	Idronefrozi		25 (2.3)	3 (0.8)	13 (1.2)
	Żamma tal-awrina		36 (3.3)		4 (0.4)
	Inkontinenza awrinarja		22 (2.0)		0
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Ostruzzjoni fl-ureteru			8 (0.7)	6 (0.5)
	Ugħigh pelviku		20 (1.8)		5 (0.5)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja	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)
	Ugħigh		36 (3.3)		7 (0.6)
	Ugħigh 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
	Tnaqqis fil-piż		81 (7.4)		0
Investigazzjonijiet	Żieda fl-aspartate aminotransferase		13 (1.2)		1 (<0.1)
	Żieda fit-transaminaži			7 (0.6)	1 (<0.1)

^a skont valuri ta' laboratorju

* ara aktar 'l isfel fis-sezzjoni ddettaljata

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

In-newtropsenja u l-avvenimenti kliniċi marbuta magħha

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

L-inċidenza tan-newtropsenja 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' newtropsenja bid-deni ta' grad ≥ 3 varjat minn 3.2% sa 8.6%.

Komplikazzjonijiet newtropseniċi (li jinkludu newtropsenja bid-deni, infezzjonijiet/sepsis newtropseniċi u kolite newtropsenika) li f'xi każijiet irriżultaw f'eżitu fatali, ġew irrapportati f'4.0% tal-pazjenti meta G-CSF primarju ntuzza bħala profilassi u f'12.8% tal-pazjenti meta ma ntuzax.

Disturbi tal-qalb u aritmiji

Minn gabra t'analizi, avvenimenti kardjaċi ġew irrapportati f'5.5% tal-pazjenti li minnhom 1.1% kellhom aritmiji kardjaċi ta' grad ≥ 3 . L-inċidenza tat-takikardija għal daww fuq cabazitaxel kienet ta' 1.0 %, li minnhom inqas minn 0.1% kienu ta' grad ≥ 3 . L-inċidenza ta' fibrillazzjoni atriċjali kienet ta' 1.3 %. Avvenimenti ta' insuffiċjenza kardjaka 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 kardjaku (0.5 %). L-ebda minnhom ma ġie kkunsidrat mill-investigatur li kienu relatati.

Ematurja

Minn gabra t'analizi, il-frekwenza ta' ematurja fil-grad 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 ġew identifikati f'madwar nofs tal-każijiet.

Anormalitajiet oħra ta' laboratorju

Minn gabra t'analizi, 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 newtropsenika) u gastrite. Ġew irrapportati wkoll emorragija gastrointestinali, perforazzjoni gastrointestinali u ileus (sadd tal-musrana) (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi respiratorji

Ġew irrapportati każijiet ta' pnemonja 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-kliwi u fis-sistema urinarka

Ċistite minhabba l-fenomeni ta' reazzjoni għar-radjazzjoni preċedenti, inkluż ċistite emoragika, 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 mhumix ematoloġiċi ġew irrapportati b'rati $\geq 5\%$ oghla 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. Newtropsenja (90.9% kontra 81.2%) u tromboċitopenja (48.8% kontra 36.1%) kienu wkoll 5% oghla f'pazjenti b'età ta' 65 sena jew iżjed meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. Ġew irrappurtati newtropsenja u newtropsenja bid-deni ta' grad ≥ 3 bl-oghla differenzi fir-rati bejn iż-żewġ gruppi t'età (rispettivament 14% u 4% oghla 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 rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

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 doża terapewtiċi ta' G-CSF mill-aktar fis possibbli wara li tiġi skoperta it-tehid ta' doża eċċessiva. Għandhom jittiehdu 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 jharbat l-istrutturi mikrotubulari goċ-ċelluli. Cabazitaxel jintrabat ma' tubulin u b'hekk jgħin biex tubulin jinbena f'mikrotubuli waqt li fl-istess hin 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 sensitivi għal docetaxel. Barra minn hekk, cabazitaxel wera attività f'mudelli ta' tumuri li mhumiex sensitivi 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'hafna siti, internazzjonali, *randomized* u *open-label*, f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata rezistenti 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-uġiħ jew mewt minn kwalunkwe kawża, liema waħda minnhom seħhet 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' $\geq 25\%$ 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-uġiħ [ikkalkulat permezz tal-kejl tal-present pain intensity (PPI) mill-kwestjonarju McGill-Melzack u puntegg analġesiku (AS)] u r-rispons għall-uġiħ (definit bħala tnaqqis ta' aktar minn 2 punti mill-linja bażi medjana tal-PPI

mingħajr ebda żieda fl-istess hin tal-AS, jew tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fl-użu analġesiku mill-linja bażi medja tal-AS mingħajr ebda żieda fl-istess hin fl-uġigh).

B'mod arbitrarju, total ta' 755 pazjent ġew magħżula biex jirċievu jew JEV TANA 25 mg/m² mogħti minn ġol-vini kull 3 ġimghat 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 ġimghat 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 rezistenti 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 $>1,500/\text{mm}^3$, il-plejtlits $>100,000/\text{mm}^3$, l-emoglobina $>10 \text{ g/dl}$, il-krejinina $<1.5 \times \text{ULN}$, it-total tal-bilirubin $<1 \times \text{ULN}$, AST u ALT $<1.5 \times \text{ULN}$.

Pazjenti li f'dawn l-aħħar 6 xhur kellhom passat mediku ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb jew ta' infart mijokardijaku jew pazjenti b'aritmiji 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' JEV TANA l-età medja kienet ta' 68 sena, b'marġni ta' (46-92) u d-distribuzzjoni tar-razze kienet 83.9% Kawkażi, 6.9% Azjatiċi/Orientali, 5.3% Suwed u 4% Ohrajn.

In-numru medjan ta' ċikli fil-grupp ta' JEV TANA 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' JEV TANA u fil-grupp tal-komparatur.

Fil-grupp ta' JEV TANA, 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).

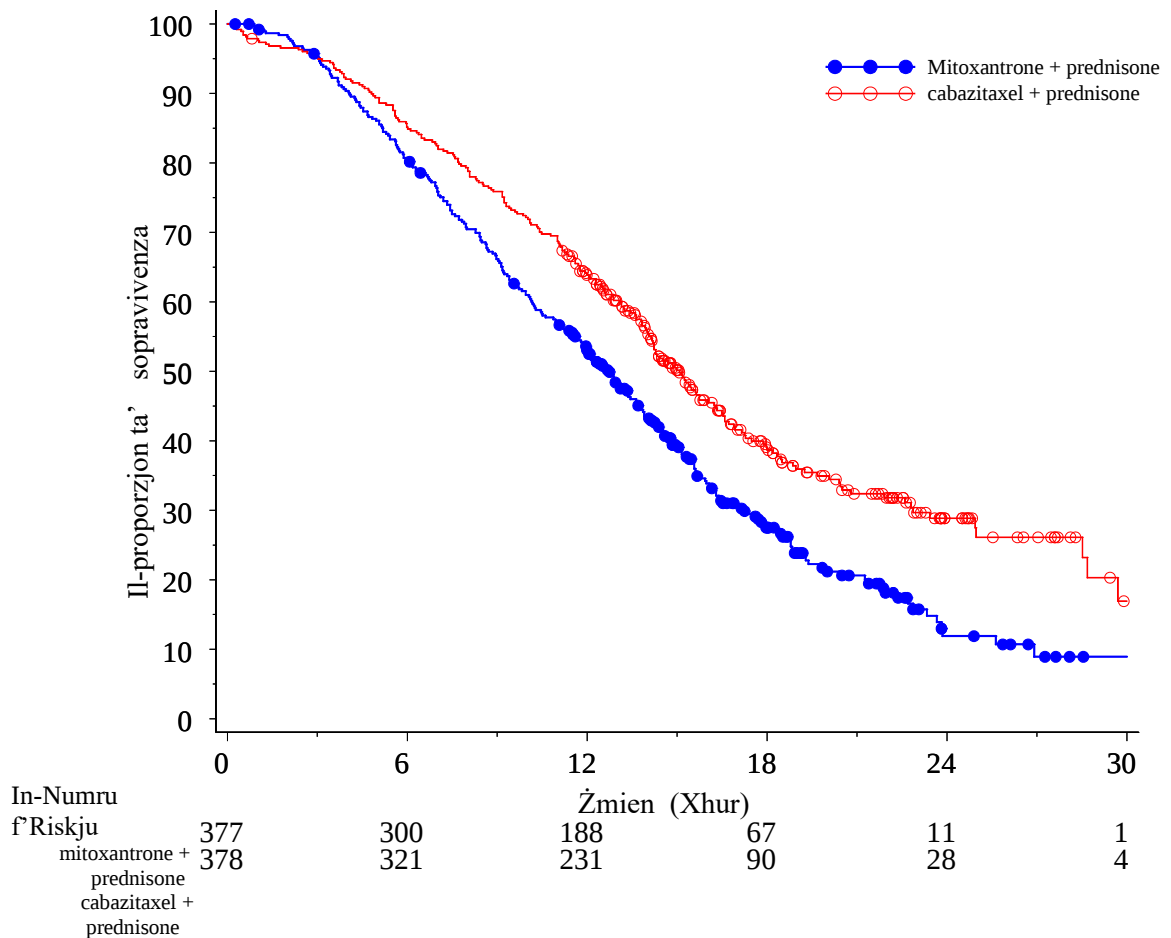
Grupp żgħir ta' 59 pazjent irċeview minn qabel doża kumulattiva ta' docetaxel $<225 \text{ mg/m}^2$ (29 pazjent fil-fergħa ta' JEV TANA, 30 pazjent fil-fergħa ta' mitoxantrone). F'dan il-grupp ta' pazjenti ma kien hemm ebda differenza sinifikanti fis-sopravivenza totali (HR (95%CI) 0.96 (0.49-1.86)).

Tabella 3 - L-Effikaċja ta' JEV TANA fl-istudju EFC6193 fil-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni

	JEV TANA + 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 JEV TANA

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



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-uġiġh u fir-rispons tal-uġiġh.

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 rezistenti għall-kastrazzjoni, li preċedement għew ikkurati b'skeda li kien fiha docetaxel, b'mod arbitrarju għew 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 lahaq 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%). Għe 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-uġiġ, progressjoni tat-tumur u tal-uġiġ, 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

^a 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/m ² : 58 (10.0%) Minn 15 għal 12 mg/m ² : 9 (1.6%)	Minn 25 għal 20 mg/m ² : 128 (21.5%) Minn 20 għal 15 mg/m ² : 19 (3.2%) Minn 15 għal 12 mg/m ² : 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
Uġiġ fid-dahar	11.0	13.9
Newtropenija klinika	3.1	10.9

Infezzjoni fil-passaġġ urinariju	6.9	10.8
Newropatija sensorjali periferika	6.6	10.6
Disgewżja	7.1	10.6
Reazzjonijiet avversi ta' grad $\geq 3^b$ (%)		
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'incidenza oghla minn 10 %

b Reazzjonijiet avversi ta' grad ≥ 3 b'incidenza oghla minn 5 %

c 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 mingħajr 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. Wiehed 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 lahaq 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'naqqis ta' 46% fir-riskju ta' progressjoni radjografika meta mqabbel mas-sustanza li timmira għall-AR (ara tabella 6 u figura 2).

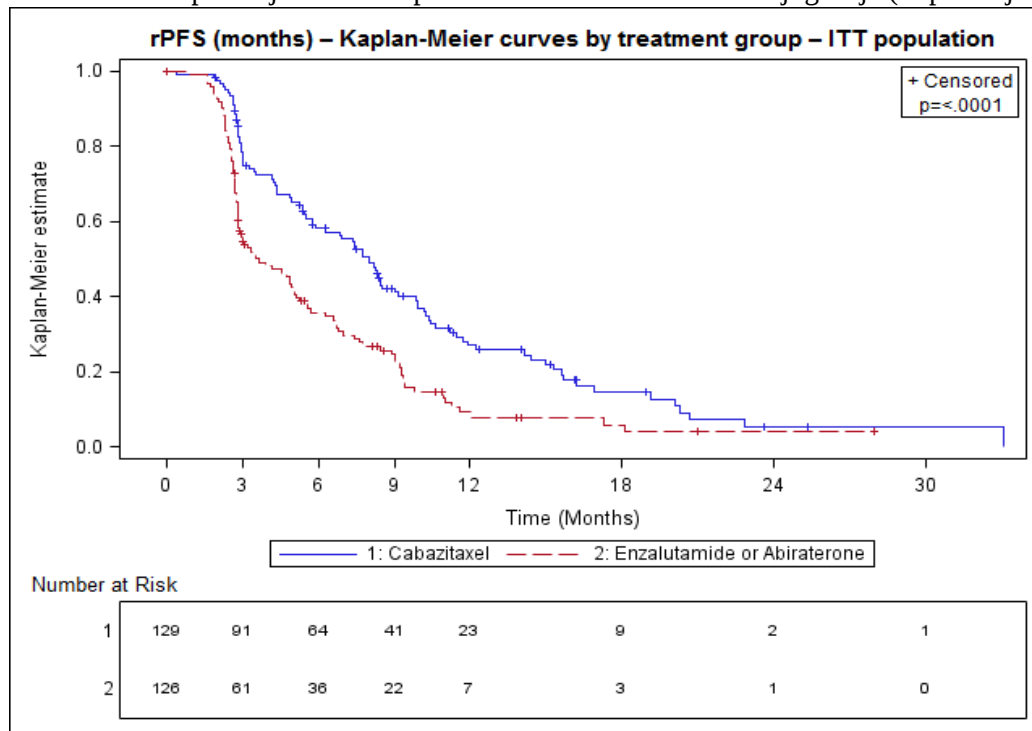
Tabella 6 - L-effikaċja ta' JEVTANA fl-istudju CARD fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (Analizi b'Intenzjoni għat-trattament) – Sopravivenza mingħajr progressjoni skont ir-radjografija (rPFS)

	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-p ¹	< 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.

Analizi 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 preċedement 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 preċedement irċevew sustanza li timmira għall-AR wara docetaxel.

JEVTANA kien statistikament superjuri għall-komparaturi li jimmiraw għall-AR f'kull wiehied 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 ta' 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 ta' 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 taht studju minhabba 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' JEV TANA 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'JEV TANA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni tal-kanċer tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar użu pedjatriku).

JEV TANA gie 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 effikaċi bħala sustanza wahidha fil-popolazzjoni pedjatrika b'glioma pontine intrinsiku mxxerred u glioma ta' grad għoli rikorrenti jew rezistenti 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'doži ta' 10 sa 30 mg/m² kull ġimgħa jew kull 3 ġimgħat.

Assorbiment

Siegħa wara l-ghoti minn ġol-vini ta' cabazitaxel b'doża ta' 25 mg/m² f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata (n=67), is-C_{max} kien ta' 226 ng/ml (Ko-effiċjent ta' Varjazzjoni (CV): 107%) u ntlahaq fl-aħħar tas-siegħa ta' infużjoni (T_{max}). 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 (V_{ss}) 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 ntlahqet 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% għall-LDL, u 55.8% għall-VLDL). *In vitro*, il-proporzjonijiet ta' konċentrazzjoni bejn id-demmi u l-plażma fid-demmi uman varjaw bejn 0.90 sa 0.99 li jindikaw li cabazitaxel jiġi distribwit b'mod ugwali bejn id-demmi 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 originali. Madwar 20 metaboliti 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 wahda ta' siegħa) ma biddilx il-livelli fil-plażma ta' midazolam, sustrat ta' studju ta' CYP3A. Għalhekk, f'doži terapewtiċi, l-ghoti 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 ohra (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1, and 2D6) kif ukoll m'hemm ebda riskju potenzjali ta' stimolazzjoni 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-17 β -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, OCT1, PgP, BCRP u OATP1B3 b'doża ta' 25 mg/m². Ir-riskju ta' interazzjoni ma' trasportatur ta' OATP1B1 huwa possibbli, l-aktar waqt il-hin 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 hmistax. Cabazitaxel jiġi mneħħi l-izjed 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' cabazitaxel.

Pazjenti pedjatriċi

Ma ġewx stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' JEV TANA fit-tfal u fl-adolessenti taħt it-18-il sena.

Indeboliment epatiku

Cabazitaxel jiġi eliminat primarjament permezz ta' metabolizmu fil-fwied.

Studju magħmul apposta f' 43 pazjent bil-kanċer u b'indeboliment epatiku, wera li indeboliment epatiku hafif (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 hafif 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 hafif (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4). JEV TANA huwa kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment renali

Ftit minn cabazitaxel jiġi mneħħi permezz tal-kliwi (2.3% tad-doża). Analizi farmakokinetika 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 hafif (tneħħija tal-kreatinina fil-limiti bejn 50 sa 80 ml/min) uriet li indeboliment renali hafif 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 rċewew 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 daww

kliniċi u li jistgħu jkunu ta' rilevanza f'użu kliniku kienu nekrozi arterjolari/periarterjolari fil-fwied, iperplażja tal-kanali biljari u/jew nekrozi 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 oghla minn dawk kliniċi u li jistgħu jkunu ta' rilevanza f'użu kliniku kienu disturbi fl-ġhajnejn ikkaratterizzati b'degenerazzjoni/nefha tal-fibra subkapsulari tal-lenti. B'mod parzjali, dawn l-effetti kienu reversibbli wara 8 ġimghat.

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 klastogeniku f'test in vitro f'limfoċiti umani (ma kkawżawx devjazzjoni mis-struttura normali tal-kromosomi iżda żied in-numru ta' ċelluli poliploidji) u fit-test in vivo fil-firien ikkawża żieda fil-mikronuklei. Dawn is-sejbiet dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni (permezz ta' mekkaniżmu aneuploidiku) huma parti mill-attività farmakoloġika tas-sustanza (l-inibizzjoni tad-depolimerizzazzjoni ta' tubulin).

Fil-firien, cabazitaxel m'affettwax il-kapaċitajiet tagħhom ta' tghammir jew il-fertilità tagħhom. Madankollu, f'studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti, id-degenerazzjoni tal-kapsula seminali u l-atrofija tal-kanal seminiferu fit-testikoli ġew osservati fil-firien u d-degenerazzjoni testikulari (nekrozi limitat ta' ċellula waħda tal-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-iskelettru. 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. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-konċentrat

Polysorbate 80

Citric acid

Solvent

Ethanol 96 %

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat 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-ġhoti tas-soluzzjoni għall-infużjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

3 snin

Wara li jinfetah

Il-kunjetti tal-konċentrat u tas-solvent għandhom jintużaw minnufih. Jekk dan ma jseħhx, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna 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 mikrobijologiku, it-tahlita tal-konċentrat-solvent għandha tintuża minnufih. Jekk dan ma jseħhx, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna 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-flixxun/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' frigġ (li tinkludi s-siegħa li ddum l-infużjoni). Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tintuża minnufih. Jekk dan ma jseħhx, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna 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-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Tagħmlux fil-frigġ.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna 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 wiehed fih kunjett wiehed ta' konċentrat u kunjett wiehed ta' solvent:

- Konċentrat: 1.5 ml ta' konċentrat f'kunjett ċar tal-ħġieg (tat-tip 1) ta' 15 ml magħluq b'tapp griż magħmul mill-gomma tal-chlorobutyl issigillat b'għatu tal-aluminju mġhotti 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, wiehed ikun jista' johroġ 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-ħġieg (tat-tip 1) ta' 15 ml magħluq b'tapp griż magħmul mill-gomma tal-chlorobutyl issigillat b'għatu tal-aluminju kulur tad-deheb mġhotti 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 jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

JEVTANA għandu jiġi ppreparat u mogħti biss minn haddiema mharrġa fl-immaniġġar ta' sustanzi ċitotossici. Haddiema li huma tqal m'għandhomx jaħdmu ma' dan il-prodott mediċinali. Bhal kull sustanza antineoplastika oħra, wiehed 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. JEVANA jehtieg **ŻEWĠ** dilwizzjonijiet qabel ma jingħata. Segwi l-istruzzjonijiet ta' preparazzjoni li huma pprovduti hawn taħt.

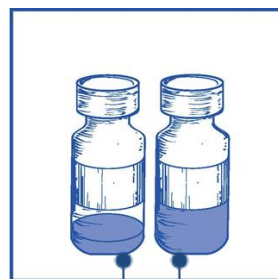
Nota: Kemm il-kunjett ikkonċentrat ta' JEVANA 60 mg/1.5 ml (volum ta' mili: 73.2 mg ta' cabazitaxel/1.83 ml) kif ukoll il-kunjett tas-solvent (volum ta' mili: 5.67 ml) huma mimlijin f'tit żejjed biex jagħmel tajjeb għal telf ta' likwidu waqt il-preparazzjoni. Dan iż-żejjed jiżgura li wara d-dilwizzjoni 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.

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

Faži 1.1

Ifli l-kunjett tal-konċentrat u s-solvent fornut.
Is-soluzzjoni tal-konċentrat u s-solvent għandhom ikunu ċari.

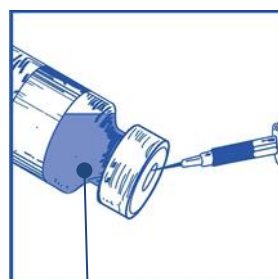


Kunjett tal-konċentrat
(60 mg - 1.5 ml)

Kunjett tas-solvent

Faži 1.2

Permezz ta' siringa li fiha labra, iġbed b'mod asettiku l-kontenut **kollu** tas-solvent fornut billi ddawwar il-kunjett ihares f'tit 'l isfel bla ma taqilbu kompletament ta' taħt fuq.



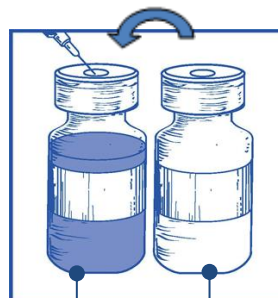
Kunjett tas-solvent

Faži 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

Faži 1.4

Nehhi s-siringa u l-labra u hawwad bil-mod b'mod manwali billi tibqa' taqleb is-soluzzjoni ta' taht fuq sakemm tinkiseb soluzzjoni ċara u omoġenja. Tista' tiehu madwar 45 sekonda.

**Faži 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-hin.



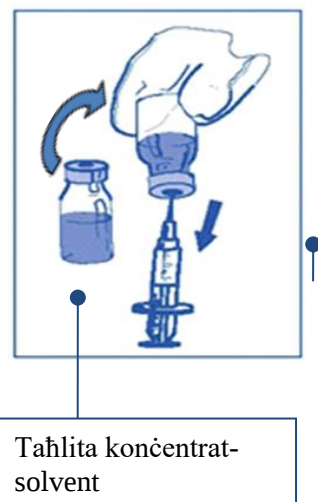
Din it-tahlita ta' konċentrat u solvent li tinkiseb fiha 10 mg/ml ta' cabazitaxel (mill-inqas 6 ml ta' volum li jista' jingħata). It-tieni dilwizzjoni għandha ssir immedjatament (fi żmien siegħa) kif iddettaljat fit-Tieni Faži..

Jista' jkun meħtieġ iktar minn kunjett wiehed tat-tahlita tal-konċentrat u s-solvent biex tingħata d-doża ordnata.

Faži 2: It-tieni (l-aħħar) dilwizzjoni għall-infużjoni**Faži 2.1**

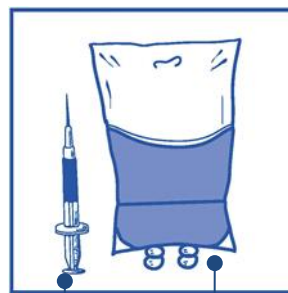
Igħbed b'mod asettiku l-ammont meħtieġ ta' tahlita tal-konċentrat u s-solvent (10 mg/ml ta' cabazitaxel), b'siringa mmarkata bil-volum u li fiha labra. Bħala eżempju, doża ta' 45 mg JEVTANA tkun teħtieġ 4.5 ml mit-tahlita ta' solvent u konċentrat ippreparata billi tiġi segwita l-Ewwel Faži.

Minhabba li wara li tiġi ppreparata kif imfisser fl-Ewwel Faži, 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 tingħbed is-soluzzjoni.



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..



Ammont meħtieġ
tat-tahlita
konċentrat-solvent

Soluzzjoni għall-
infużjoni ta' 5% glucose
jew ta' sodium chloride
9 mg/ml (0.9%)

Fażi 2.3

Nehhi s-siringa u hallat il-kontenut tal-borża jew tal-flixxun tal-infużjoni b'mod manwali billi tbandlu minn naħa għall-oħra.

**Fażi 2.4**

Bhal prodott 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-ġoti.

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

JEVTANA m'għandux jithallat ma' prodott medikinali oħra ħlief dawg imsemmija..

Kull fdal tal-prodott medikinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 Dicembru 2015

10. DATA TA' REVIZJONI 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

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ 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-hruġ 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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti għas-sottomissjoni ta' PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe 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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU 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.
Kunnett wiehed ta' 1.5 ml ta' konċentrat fih 60 mg ta' cabazitaxel
Il-kunnett tal-konċentrat(mili: 73.2 mg ta' cabazitaxel/1.83 ml) u l-kunnett 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-kunnett tas-solvent**, il-konċentrazzjoni ta'
cabazitaxel hija ta' 10 mg/ml

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti
Kunnett ta' konċentrat: polysorbate 80 u citric acid.
Kunnett ta' solvent: ethanol 96% u ilma għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett ta' 1.5 ml ta' konċentrat u kunnett ta' 4.5 ml ta' solvent

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Kunjetti għall-użu ta' darba biss

ATTENZJONI: Mehtieġa 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 GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett ghad-data ta' skadenza tas-soluzzjoni li tkun giet dilwita

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Tagħmlux fil-frigġ

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie
 82 avenue Raspail
 94250 Gentilly
 Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/676/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT għal KONĊENTRAT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

JEVTANA 60 mg konċentrat sterili
 cabazitaxel

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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. OHRAJN

Soluzzjoni għall-infużjoni minn ġol-vini (IV) wara l-aħħar dilwizzjoni (ara l-fuljett ta' tagħrif).
 Dan il-kunjett huwa mimli bi ftit żejjed.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT għal SOLVENT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

SOLVENT għal JEVTANA

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Uża l-kontenut KOLLU għad-dilwizzjoni (ara l-fuljett ta' taghrif)

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. OHRAJN

Dan il-kunjett huwa mimli bi ftit żejjed

B. FULJETT TA' TAGHRIF

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-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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'inhum J EVTANA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata J EVTANA
3. Kif għandek tuża J EVTANA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen J EVTANA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum J EVTANA u għalxiex jintuża

L-isem tal-medicina tiegħek hu J EVTANA. L-isem komuni tiegħu huwa cabazitaxel. Jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja "taxanes" użati fil-kura tal-kanċers.

J EVTANA jintuża fil-kura tal-kanċer tal-prostata li javanza wara li tkun ittiegħdet kimoterapija oħra. Hu jaħdem billi jwaqqaf iċ-ċelluli milli jikbru u jtkatru.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża J EVTANA

Tużax J EVTANA jekk

- inti allergiku/a (tbat minn sensittività eċċessiva) għal cabazitaxel, għal taxanes oħra, jew polysorbate 80 jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6),
- in-numru taċ-ċelluli tad-demmi bojod tiegħek huwa baxx ħafna (għadd tan-newtrofilu anqas minn jew ugħali 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 J EVTANA. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu J EVTANA.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel kull kura b'J EVTANA, isirulek testijiet tad-demmi biex jiġi vverifikat li għandek biżżejjed ċelluli tad-demmi u li l-funzjoni tal-fwied u l-kliwi tiegħek huma suffiċjenti biex tingħata J EVTANA.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

- ikollok id-deni. Waqt il-kura b'J EVTANA, huwa aktar probabbli li l-għadd ta' ċelluli tad-demmi 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-demmm tiegħek. Nies bl-għadd tad-demmm 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 allergija. Waqt il-kura b'JEVTANA jistgħu jseħħu reazzjonijiet allergiċi serji.
- ikollok dijarea qawwija jew li ddum, thossok imqalla' jew tibda tirmetti. Kull waħda minn dawn tista' tikkawża d-deidrazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkurak.
- thoss idejk jew saqajk imtarrxin, inemmu, jaharqu jew bi tnaqqis ta' sensazzjonijiet.
- għandek xi problemi ta' dmija mill-imsaren jew hemm xi tibdil fil-kulur tal-ippurgar tiegħek jew uġiġh fl-istonku. Jekk id-dmija jew l-uġiġh huwa sever, it-tabib se jwaqqaflek il-kura tiegħek b'JEVTANA. Dan għaliex JEV TANA 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 (thossok ma tiflaħx) jew tirremetti, għax jistgħu jkun sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied.
- jekk tesperjenza xi zieda jew tnaqqis sinifikanti fil-volum tal-awrina kuljum.
- għandek id-demmm fl-awrina

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

Mediċini oħra u JEV TANA

Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta. Dan għaliex xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif JEV TANA jahdem jew JEV TANA jista' jaffettwa kif jahdmu 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-demmm tiegħek);
- valsartan (għall-pressjoni għolja fid-demmm);
- repaglinide (għad-dijabete).

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi tilqim waqt li tkun qiegħed tiehu JEV TANA.

Tqala, treddiġh u fertilità

JEVTANA mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta tiehu din il-medicina tista' thossok ghajjen jew sturdut. Jekk thossok hekk, issuqx u tagħmilx użu minn ghodda jew magni sakemm thossok ahjar.

JEVTANA fih l-ethanol (l-alkohol)

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

JEVTANA fih polysorbate 80 (E 433)

Din il-medicina fiha 1.56 g ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' konċentrat ta' 60 mg li huwa ekwivalenti għal 1.04 g/mL. Polysorbates jistghu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji li taf bihom. Polysorbates jistghu jkollhom effett fuq il-qalb u ċ-ċirkolazzjoni tad-demem tiegħek (e.ż., taħbit tal-qalb li mhuwiex regolari jew normali, jew pressjoni baxxa tad-demem).

3. Kif għandek tuża JEV TANA

Istruzzjonijiet għall-użu

Qabel ma tiehu JEV TANA jingħatawlek medicini kontra l-allergiji biex jitnaqqaslek ir-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi.

- JEV TANA jingħatalek minn tabib jew infermier.
- JEV TANA jrid jiġi ppreparat (dilwit) qabel ma jingħata. Tagħrif Prattiku għat-tobba, infermiera u spiżjara dwar l-immanniġġjar u l-ġoti ta' JEV TANA huwa pprovdut ma' dan il-fuljett.
- JEV TANA jingħatalek l-isptar permezz ta' dripp (infużjoni) li jiehu madwar siegħa, f'wahda mill-vini tiegħek.
- Bħala parti mill-kura tiegħek, ser tiehu wkoll medicina tat-tip kortikosteroidi (prednisone jew prednisolone) mill-ħalq kuljum.

Kemm u meta tiehu

- 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 tiehu.
- Normalment ikollok infużjoni darba kull 3 ġimgħat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ara tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed 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.
- uġiġħ sever fl-istonku jew uġiġħ fl-istonku li ma jmurx. Dan jista' jsehh jekk għandek xi toqba fl-istonku, kanal tal-ikel, intestin jew musrana (perforazzjoni gastrointestinali). Dan jista' jwassal għall-mewt.

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

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

Komuni hafna (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 tqalligh, rimettar, dijarea jew stitikezza
- uġiġħ 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
- uġiġħ addominali
- telf temporanju ta' xagħar (f'hafna każi x-xagħar għandu jerga' jikber b'mod normali)
- uġiġħ fil-ġogi
- infezzjoni fil-passaġġ urinarju
- nuqqas ta' ċelluli tad-demm bojod assoċjat ma' deni u infezzjoni
- tħoss idej u saqajk imtarrxin, inemnmu, jaħarqu jew bi tnaqqis ta' sensazzjonijiet
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- tnaqqis jew żieda fil-pressjoni
- dwejjaq fl-istonku, ħruq ta' stonku jew tifwiq
- uġiġħ fl-istonku
- morliti
- spażmu ta' muskoli
- għamil tal-awrina bl-uġiġħ 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
- insomnija
- konfużjoni mentali
- tħossok ansjuż
- sensazzjoni anormali jew nieqsa jew uġiġħ 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
- uġiġħ fil-ħalq jew griżmejn
- fsada mir-rektum
- skonfort, wegġħat, debbulizza jew uġiġħ fil-muskoli
- nefħa tas-saqajn jew tar-riglejn
- tkexxix ta' bard
- disturb 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 preċedement għal terapija ta' radjazzjoni (ċistite minħabba l-fenomeni ta' evokazzjoni ta' radjazzjoni preċedenti)

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen JEVTANA

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

Tużax din il-medicina 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 gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Tagħmlux fil-frigġ.

Tagħrif dwar kif jinħazen JEVTANA u x'hin 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 medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet 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' JEV TANA 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 f'tit 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' JEV TANA u l-kontenut tal-pakkett

JEV TANA 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 wiehed ta' JEV TANA fih:

- Kunjett wiehed 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).
- Kunjett wiehed 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-Tqeghid 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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

Ελλάδα

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

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti fil-kura tas-saħha.**TAGHRIF PRATTIKU GHALL-PROFESSJONISTI MEDIKALI JEW FIL-KURA TAS-SAHHA DWAR IL-PREPARAZZJONI, L-GHOTI U L-IMMANIĠĠJAR TA' JEVTANA 60 mg KONĊENTRAT U SOLVENT GHAL SOLUZZJONI GHALL-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.

Inkompatibilitajiet

Din il-medicina m'għandhiex tithallat ma' medicini oħra ħlief dawk użati għad-dilwizzjonijiet.

Perjodu ta' hażna u prekawzzjonijiet speċjali tal-hażna**Għall-pakkett ta' JEVTANA 60 mg konċentrat u solvent**

Taħzinx 'l fuq minn 30°C.

Tagħmlux fil-frigġ.

Wara l-ftuħ

Il-kunjetti tal-konċentrat u tas-solvent għandhom jintużaw minnufih. Jekk ma jintużawx minnufih, iż-żminijiet u l-kundizzjonijiet tal-hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jagħmel użu minnhom. Mil-lat mikrobijoloġiku, il-proċess ta' dilwizzjoni f'żewġ fażijiet għandu jseħh f'kundizzjonijiet ikkontrollati u aseptiċi (ara taħt "Prekawzzjonijiet fil-preparazzjoni u l-ghoti").

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

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

L-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni tal-infużjoni giet dimostrata għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali (15°C - 30°C) inkluża s-siegħa tal-infużjoni u għal 48 siegħa f'kundizzjonijiet mkessha 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-hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jagħmel użu minnha u normalment ma jkunx aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet mhux settiċi kkontrollati u kkonfermati.

Prekawzzjonijiet fil-preparazzjoni u l-ghoti

Bħal b'kull sustanza antineoplastika oħra, għandha tittiehed kawtela fl-immaniġġar u l-ghoti 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'kontatt mal-ġilda, aħsel minnufih u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk jiġi f'kontatt ma' membrani mukużi, aħsel minnufih u bir-reqqa bl-ilma.

JEVTANA għandu jiġi ppreparat u mogħti biss minn haddiema mharrġa fl-immaniġġar ta' sustanzi ċitotossiċi. Haddiema 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 thallat u tiddilwi. JEVANA jehtieg **ŻEWĠ** dilwizzjonijiet qabel ma jinghata. Segwi l-istruzzjonijiet ta' preparazzjoni li huma pprovduti hawn taht.

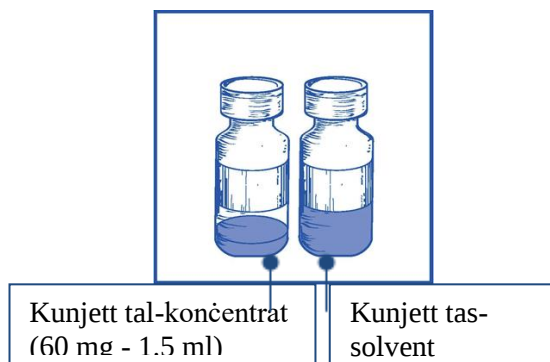
Nota: Kemm il-kunjett ikkoncentrat ta' JEVANA 60 mg/1.5 ml (volum ta' mili: 73.2 mg ta' cabazitaxel/1.83 ml) kif ukoll il-kunjett tas-solvent (volum ta' mili: 5.67 ml) huma mimlijin f'it żejjed biex jagħmlu tajjeb għal telf ta' likwidu waqt il-preparazzjoni. Dan iż-żejjed jiżgura li wara d-dilwizzjoni 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

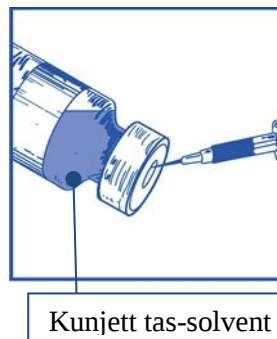
Fażi 1.1

Ifli l-kunjett tal-konċentrat u s-solvent fornut. Is-soluzzjoni tal-konċentrat u s-solvent għandhom ikunu ċari.



Fażi 1.2

Permezz ta' siringa li fiha labra, iġbed b'mod asettiku l-kontenut **kollu** tas-solvent fornut billi ddawwar il-kunjett iħares f'it 'l isfel bla ma taqilbu kompletament ta' taht fuq.

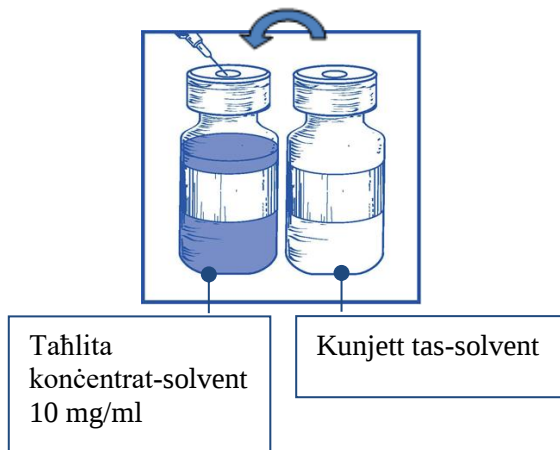


Fażi 1.3

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.



Faži 1.4

Nehhi s-siringa u l-labra u hawwad bil-mod b'mod manwali billi tibqa' taqleb is-soluzzjoni ta' taht fuq sakemm tinkiseb soluzzjoni ċara u omoġenja. Tista' tiehu madwar 45 sekonda.



Tahlita konċentrat-solvent 10 mg/ml

Faži 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-hin.



Tahlita konċentrat-solvent 10 mg/ml

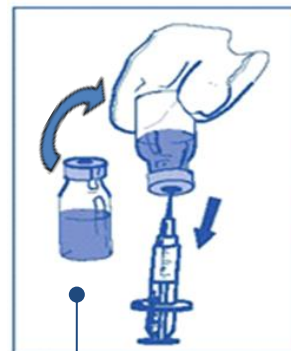
Din it-tahlita ta' konċentrat u solvent li tinkiseb fiha 10 mg/ml ta' cabazitaxel (mill-inqas 6 ml ta' volum li jista' jingħata). It-tieni dilwizzjoni għandha ssir immedjatament (fi żmien siegħa) kif iddettaljat fit-Tieni Faži..

Jista' jkun meħtieġ iktar minn kunjett wiehed tat-tahlita tal-konċentrat u s-solvent biex tingħata d-doża ordnata.

Faži 2: It-tieni (l-aħħar) dilwizzjoni għall-infużjoni**Faži 2.1**

Igħbed b'mod asettiku l-ammont meħtieġ ta' tahlita 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-tahlita ta' solvent u konċentrat ippreparata billi tiġi segwita l-Ewwel Faži.

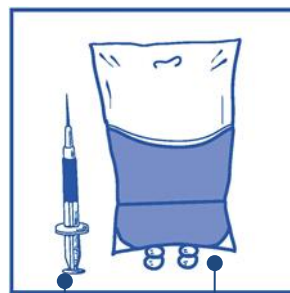
Minhabba li wara li tiġi ppreparata kif imfisser fl-Ewwel Faži, r-ragħwa tista' tibqa' mal-ġenb tal-kunjett ta' din is-soluzzjoni, l-aħjar huwa li l-labra tas-siringa titpoġġa fin-nofs meta tkun qed tingħbed is-soluzzjoni.



Tahlita konċentrat-solvent 10 mg/ml

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..

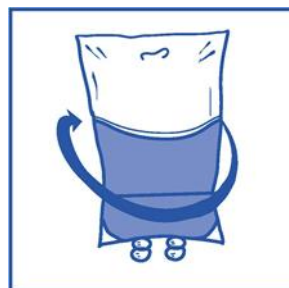


Ammont mehtieg
tat-tahlita
konċentrat-solvent

Soluzzjoni għall-
infużjoni ta' 5% glucose
jew ta' sodium chloride
9 mg/ml (0.9%)

Fażi 2.3

Nehhi s-siringa u hallat il-kontenut tal-borża jew tal-flixxun tal-infużjoni b' mod manwali billi tbandlu minn naħa għall-oħra..

**Fażi 2.4**

Bhal prodott 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 prekawżjonijiet 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-ghoti.

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