

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

JEVTANA 60 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata vsebuje 40 mg kabazitaksela.

Ena viala z 1,5 ml (nominalni volumen) koncentrata vsebuje 60 mg kabazitaksela.

Po začetnem redčenju s celotno količino vehikla, vsak ml raztopine vsebuje 10 mg kabazitaksela.

Opomba: Obe viali, viala s koncentratom JEVTANA 60 mg/1,5 ml (polnilni volumen: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) in viala z vehiklom (polnilni volumen: 5,67 ml), vsebujeta prepolnitev za nadomestitev izgube tekočine med pripravo. Po redčenju s **CELOTNO** količino spremljajočega vehikla ta prepolnitev zagotavlja, da raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vehikla vsebuje 573,3 mg 96 % etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Koncentrat je bistra, rumena do rjavkastorumenoljasta raztopina.

Vehikel je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo JEVTANA je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, predhodno zdravljenim s shemo, ki je obsegala docetaksel (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporaba zdravila JEVTANA mora biti omejena na enote, specializirane za dajanje citotoksičnih zdravil. Uporabljati se ga sme le pod nadzorstvom zdravnika, ki ima izkušnje z onkološko kemoterapijo. Na voljo morajo biti prostor in oprema za zdravljenje resnih preobčutljivostnih reakcij, npr. hipotenzije in bronhospazma (glejte poglavje 4.4).

Premedikacija

Priporočeno shemo premedikacije naj bi se začelo izvajati vsaj 30 minut pred vsako uporabo zdravila JEVTANA, in sicer z naslednjimi intravenskimi zdravili, da bi zmanjšali tveganje in izrazitost preobčutljivosti:

- antihistaminik (5 mg deksklorfeniramina ali 25 mg difenhidramina ali enakovredni zdravili),
- kortikosteroid (8 mg deksametazona ali enakovredno zdravilo) in
- antagonist H₂ (ranitidin ali enakovredno zdravilo) (glejte poglavje 4.4).

Priporočljiva je profilaksa z antiemetiki; profilakso je mogoče dajati peroralno ali intravensko, kot je potrebno.

Med celotnim zdravljenjem je treba zagotoviti ustrezno hidracijo bolnika, da bi preprečili zaplete, kakršni je odpoved ledvic.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila JEVTANA je 25 mg/m² v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne v kombinaciji s peroralnim prednizonom ali prednizolonom v odmerku 10 mg vsak dan ves čas zdravljenja.

Prilagoditve odmerka

Če se bolnikom pojavijo naslednji neželeni učinki (stopnje so po CTCAE 4.0 [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]), je treba odmerek prilagoditi.

Preglednica 1 – Priporočene prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih s kabazitakselom

Neželeni učinek	Prilagoditev odmerka
Dolgotrajna nevtropenija ≥ 3. stopnje (dlje kot 1 teden) kljub ustreznemu zdravljenju, vključno z G-CSF	Odložite zdravljenje, dokler ni število nevtrofilcev > 1500 celic/mm ³ , potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Febilna nevtropenija ali nevtropenična okužba	Odložite zdravljenje do izboljšanja ali izginotja in dokler ni število nevtrofilcev > 1500 celic/mm ³ , potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Driska ≥ 3. stopnje ali trdovratna driska kljub ustreznemu zdravljenju, vključno z nadomeščanjem tekočine in elektrolitov	Odložite zdravljenje do izboljšanja ali izginotja, potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Periferna nevropatija ≥ 2. stopnje	Odložite zdravljenje do izboljšanja, potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .

Če se bolniku tudi ob odmerku 20 mg/m² še pojavlja kateri od teh učinkov, pride v poštev dodatno zmanjšanje odmerka na 15 mg/m² ali prenehanje zdravljenja z zdravilom JEVTANA. Podatkov o bolnikih z odmerkom pod 20 mg/m² je malo.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro jeter

Kabazitaksel se izdatno presnovi v jetrih. Bolnikom z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1 do ≤ 1,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti (ZMN) ali aspartat aminotransferaza (AST) > 1,5-kratna ZMN) je treba odmerek kabazitaksela zmanjšati na 20 mg/m². Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba kabazitaksel uporabljati previdno in ob skrbnem spremljanju varnosti.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1,5- do ≤ 3,0-kratna ZMN) je bil največji tolerirani odmerek (MTD – maximum tolerated dose) 15 mg/m². Če je predvideno zdravljenje pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, odmerek kabazitaksela ne sme preseči 15 mg/m². Vendar je za ta odmerek na voljo le malo podatkov o učinkovitosti.

Kabazitaksela se ne sme dajati bolnikom s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin >3-kratna ZMN (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)).

Bolniki z okvaro ledvic

Kabazitaksel se le minimalno izloča skozi ledvice. Bolnikom z okvaro ledvic, ki ne potrebujejo hemodialize, odmerka ni treba prilagoditi. Bolnike s končno fazo ledvične bolezni (očistek kreatinina je manjši od 15 ml/min/1.73 m²) je treba glede na njihovo stanje in zaradi maloštevilnih dostopnih podatkov zdraviti previdno in jih med zdravljenjem natančno kontrolirati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka kabazitaksela ni treba posebej prilagoditi (glejte tudi poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Potrebno se je izogibati sočasni uporabi drugih zdravil, ki so močni induktorji ali močni zaviralci CYP3A. Toda, če bolniki sočasno potrebujejo močan zaviralec CYP3A, je treba razmisliti o 25 % znižanju odmerka kabazitaksela (glejte poglavji 4.4. in 4.5).

Pediatrična populacija

Zdravilo Jevtana ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Varnost in učinkovitost zdravila JEVTANA pri otrocih in mladostnikih do 18 let nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo JEVTANA je namenjeno za intravensko uporabo.

Za navodila za pripravo in dajanje zdravila glejte poglavje 6.6.

Infuzijskih vsebnikov iz PVC ali kompletov za infundiranje iz poliuretana se ne sme uporabljati.

Zdravilo JEVTANA se ne sme mešati z nobenimi drugimi zdravili razen z tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na kabazitaksel, druge taksane, polisorbitat 80 ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Število nevtrofilcev manj kot $1.500/\text{mm}^3$.
- Huda okvara jeter (celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN).
- Sočasno cepljenje s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Vsi bolniki morajo pred začetkom infundiranja kabazitaksela dobiti premedikacijo (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba natančno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij, zlasti med prvim in drugim infundiranjem. Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah po začetku infundiranja kabazitaksela, zato morajo biti na voljo prostor in oprema za zdravljenje hipotenzije in bronhospazma. Pojavijo se lahko hude reakcije, med njimi generaliziran izpuščaj/eritem, hipotenzija in bronhospazem. Hude preobčutljivostne reakcije zahtevajo takojšnjo prekinitve dajanja kabazitaksela in ustrezno zdravljenje. Bolniki z anamnezo preobčutljivostnih reakcij ne smejo znova dobiti zdravila JEVTANA (glejte poglavje 4.3).

Supresija kostnega mozga

Lahko pride do supresije kostnega mozga, ki se kaže kot nevtropenija, anemija, trombocitopenija ali pancitopenija (glejte "Tveganje nevtropenije" in "Anemija" v poglavju 4.4 spodaj).

Tveganje nevtropenije

Bolniki, zdravljeni s kabazitakselom, lahko za zmanjšanje tveganja ali obvladovanje zapletov nevtropenije (febrilne nevtropenije, dolgotrajne nevtropenije ali nevtropenične okužbe) profilaktično prejemajo G-CSF po smernicah ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) in/ali veljavnih smernicah ustanove. O primarni profilaksi z G-CSF je treba razmisliti pri bolnikih z velikim kliničnim tveganjem (starost > 65 let, slabo stanje zmogljivosti, predhodna obdobja febrilne nevtropenije, obsežna predhodna obsevanja, slabo prehransko stanje ali druga resna komorbidna stanja), ki imajo večje nagnjenje k zapletom dolgotrajne nevtropenije. Ugotovljeno je, da uporaba G-CSF zmanjša incidenco in izrazitost nevtropenije.

Nevtropenija je najpogostejši neželeni učinek kabazitaksela (glejte poglavje 4.8). Med 1. ciklusom so nujne kontrole celotne krvne slike vsak teden, potem pa pred vsakim ciklusom zdravljenja, tako da je mogoče odmerek prilagoditi, če je treba.

V primeru febrilne nevtropenije ali dolgotrajne nevtropenije kljub ustreznemu zdravljenju je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje bolnikov znova začnite, šele ko se število nevtrofilcev poveča na $\geq 1500/\text{mm}^3$ (glejte poglavje 4.3).

Bolezni prebavil

Simptomi, kot so bolečine v trebuhu ali občutljivost trebuha, zvišana telesna temperatura, dolgotrajna zaprtost, driska, z nevtropenijo ali brez nje, so lahko zgodnji znaki resnih toksičnih učinkov na prebavilih in jih je treba takoj ovrednotiti in zdraviti. Potrebna je lahko odložitev ali prekinitev zdravljenja s kabazitakselom.

Tveganje navzee, bruhanja, driske in dehidracije

Če se bolnikom po uporabi kabazitaksela pojavi driska, jo je mogoče zdraviti z običajnimi antidiaroiiki. Potrebni so ustrezni ukrepi za rehidracijo bolnikov. Driska se lahko pojavi pogosteje pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani v predelu trebuha oz. medenice. Dehidracija je pogostejša pri bolnikih, starih 65 let ali več. **Potrebni so ustrezni ukrepi za rehidracijo bolnikov ter kontrolo in korekcijo koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti kalija.** V primeru driske ≥ 3 . stopnje je lahko potrebna odložitev odmerka ali njegovo zmanjšanje (glejte poglavje 4.2). Če se bolnikom pojavita navzea ali bruhanje, ju je mogoče zdraviti z običajno uporabljanimi antiemetiki.

Tveganje za resne učinke na prebavilih

Pri bolnikih, zdravljenih s kabazitakselom, so bili opisani gastrointestinalne krvavitve in perforacija, ileus, kolitis, vključno s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki jih najbolj ogrožajo zapleti na prebavilih: pri bolnikih z nevtropenijo, starejših, med sočasno uporabo NSAID, antiagregacijskih zdravil ali antikoagulantov ter pri bolnikih z anamnezo obsevanja v predelu medenice ali anamnezo bolezni prebavil, npr. razjed in krvavitev v prebavilih.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kabazitaksel, so bili opaženi primeri periferne senzorične nevropatije (npr. parestezije, dizestezije) in periferne motorične nevropatije. Bolnikom, ki prejemajo kabazitaksel, je treba naročiti, naj pred nadaljevanjem zdravljenja obvestijo svojega zdravnika, če se jim pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečine, pekoč občutek, mravljinčenje, omrtvičenost ali šibkost. Zdravniki morajo pred vsakim zdravljenjem oceniti prisotnost ali poslabšanje nevropatije. Zdravljenje je treba odložiti, dokler se simptomi ne izboljšajo. V primeru dolgotrajne periferne nevropatije ≥ 2 . stopnje, je treba odmerek kabazitaksela zmanjšati s $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (glejte poglavje 4.2).

Anemija

Pri bolnikih, ki so dobivali kabazitaksel, so opažali anemijo (glejte poglavje 4.8). Pred zdravljenjem s kabazitakselom in v primeru, da se bolniku pojavijo znaki ali simptomi anemije ali izgube krvi, je treba kontrolirati hemoglobin in hematokrit. Pri bolnikih, ki imajo hemoglobin $< 10 \text{ g}/\text{dl}$, je potrebna previdnost in treba je ustrezno ukrepati, kot je klinično indicirano.

Tveganje odpovedi ledvic

Ledvične motnje so bile opisane v povezavi s sepso, hudo dehidracijo zaradi driske, bruhanjem in obstruktivno uropatijo. Zabeležena je bila odpoved ledvic, tudi s smrtnim izidom. Če se to zgodi, so potrebni ustrezni ukrepi za ugotovitev vzroka in intenzivno zdravljenje bolnikov.

Med celotnim zdravljenjem s kabazitakselom je treba zagotoviti zadostno hidracijo. Bolniku je treba naročiti, da mora nemudoma sporočiti vsako pomembno spremembo dnevne količine urina. Kreatinin v serumu je treba izmeriti na začetku, pri vsaki določitvi krvne slike in kadarkoli bolnik navede spremembo v količini izločenega urina. V primeru kakršnega koli poslabšanja delovanja ledvic do odpovedi ledvic ≥ 3 . stopnje po CTCAE 4.0 je treba zdravljenje s kabazitakselom prekiniti.

Bolezni dihal

Poročali so o intersticijski pljučnici/pnevmonitisu in intersticijski pljučni bolezni, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavijo novi simptomi ali pride do poslabšanja pljučne funkcije, je treba bolnike skrbno spremljati, nemudoma ugotoviti vzrok in ga ustrezno zdraviti. Priporočljiva je prekinitve zdravljenja s kabazitakselom, dokler ni postavljena diagnoza. K izboljšanju stanja lahko pripomore zgodnja uporaba podpornih ukrepov. Koristi nadaljevanja zdravljenja s kabazitakselom je treba skrbno ovrednotiti.

Tveganje srčnih aritmij

Poročali so o srčnih aritmijah, najpogosteje o tahikardiji in atrijski fibrilaciji (glejte poglavje 4.8).

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) lahko obstaja večja verjetnost določenih neželenih učinkov, vključno z nevtropenijo in febrilno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z okvaro jeter

Zdravljenje z zdravilom JEVTANA je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 -kratna ZMN) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Odmerek je treba zmanjšati pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1 - do $\leq 1,5$ -kratna ZMN ali AST $> 1,5$ -kratna ZMN) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Medsebojna delovanja

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A se je potrebno izogibati, ker lahko povečajo koncentracijo kabazitaksela v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A ni mogoče izogniti, je treba bolnike skrbno spremljati glede toksičnih učinkov in razmisliti je treba o znižanju odmerka kabazitaksela (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A se je potrebno izogibati, ker lahko zmanjšajo koncentracijo kabazitaksela v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 573 mg alkohola (etanola) v eni viali vehikla. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 11 ml piva oziroma 5 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov. Posebni previdnostni ukrepi pa so potrebni v skupinah z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z boleznijo jeter, epilepsijo ali pri bolnikih z alkoholizmom v anamnezi.

Kontracepcija

Moški morajo med zdravljenjem in še 4 mesece po prenehanju zdravljenja s kabazitakselom uporabljati kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da se kabazitaksel v glavnem presnovi s CYP3A4 (80 % do 90 %) (glejte poglavje 5.2)

Zaviralci CYP3A

Ponavljajoča se uporaba ketokonazola (400 mg enkrat na dan), ki je močan zaviralec CYP3A, je povzročila 20 % zmanjšanje očistka kabazitaksela; to ustreza 25 % povečanju AUC.

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina, vorikonazola) se je treba izogibati, ker lahko pride do povečanja koncentracije kabazitaksela v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasna uporaba zmernega zaviralca CYP3A aprepitanta ni vplivala na očistek kabazitaksela.

Induktorji CYP3A

Ponavljajoče se uporaba rifampina (600 mg enkrat na dan), ki je močan induktor CYP3A, je povečala očistek kabazitaksela za 21 %; to ustreza zmanjšanju AUC za 17 %.

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitala) se je treba izogibati, ker lahko pride do zmanjšanja koncentracije kabazitaksela v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Poleg tega naj bolniki ne uporabljajo šentjanževke.

OATP1B1

S študijami *in vitro* so dokazali tudi, da kabazitaksel zavira transportne beljakovine, t.i. organske anionske prenašalne polipeptide (OATP1B1). Tveganje medsebojnega delovanja s substrati OATP1B1 (npr. statini, valsartan, repaglinid) je možno predvsem v času trajanja infuzije (1 uro) in do 20 minut po koncu infuzije. Pred jemanjem substratov OATP1B1 se priporoča časovni interval 12 ur pred infuzijo in vsaj 3 ure po koncu infuzije.

Cepljenja

Uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv pri bolnikih, ki so imunsko oslabei zaradi kemoterapije, lahko povzroči resne okužbe ali okužbe s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo kabazitaksel, se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi. Uporabiti je mogoče mrtva ali oslabljena (inaktivirana) cepiva, toda odziv na takšna cepiva je lahko manjši.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija

Zaradi genotoksičnega potenciala kabazitaksela (glejte poglavje 5.3) morajo moški med zdravljenjem in še 4 mesece po prenehanju zdravljenja s kabazitakselom uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi kabazitaksela pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, toksičnih za samice matere (glejte poglavje 5.3) in da kabazitaksel prehaja skozi placentno pregrado (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi kabazitaksel škoduje plodu izpostavljene nosečnice. Uporaba kabazitaksela za ženske ni indicirana.

Dojenje

Razpoložljivi podatki o farmakokinetiki pri živalih kažejo, da se kabazitaksel in njegovi presnovki izločajo v mleku (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da kabazitaksel vpliva na reproduktivni sistem pri podganjih in pasjih samcih, ne da bi funkcijsko vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3). Pri človeku ni mogoče izključiti vpliva na plodnost moških glede na farmakološko delovanje taksanov, njihovega genotoksičnega potenciala z anevgenskim mehanizmom in vpliva več spojin iz te skupine na plodnost v študijah na živalih.

Priporočljivo je, da se s kabazitakselom zdravljeni moški pred zdravljenjem posvetujejo o shranitvi semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kabazitaksel ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, ker lahko povzroči utrujenost in omtico. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, če se jim med zdravljenjem pojavijo ti neželeni učinki.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila JEVTANA v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom so ocenili v 3 randomiziranih, odprtih, kontroliranih študijah (TROPIC, PROSELICA in CARD) pri skupaj 1092 bolnikih z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, zdravljenih s 25 mg/m² kabazitaksela enkrat na 3 tedne. Bolniki so mediano prejeli 6 do 7 ciklov kabazitaksela.

Pojavnosti iz združene analize teh 3 preskušanj so prikazane spodaj in v tabelaričnem seznamu.

Najpogostejši neželeni učinki vseh stopenj so bili anemija (99,0 %), levkopenija (93,0 %), nevtropenija (87,9 %), trombocitopenija (41,1 %), driska (42,1 %), utrujenost (25,0 %) in astenija (15,4 %). Najpogostejši neželeni učinki ≥ 3 . stopnje, ki so se pojavili pri vsaj 5 % bolnikov, so bili nevtropenija (73,1 %), levkopenija (59,5 %), anemija (12,0 %), febrilna nevtropenija (8,0 %) in driska (4,7 %).

Pogostnost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila pri bolnikih, ki so prejeli kabazitaksel, v vseh 3 študijah podobna (18,3 % v študiji TROPIC, 19,5 % v študiji PROSELICA in 19,8 % v študiji CARD). Najpogostejši neželeni učinki ($> 1,0$ %), ki so povzročili prenehanje zdravljenja s kabazitakselom, so bili hematurnost, utrujenost in nevtropenija.

Tabelaričen seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 2 po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti MedDRA. Znotraj vsake skupine, je pogostnost neželenih učinkov navedena po padajoči resnosti. Izrazitost neželenih učinkov je ocenjena po skupnih merilih toksičnosti CTCAE 4.0 (stopnja $\geq 3 = S \geq 3$). Pogostnosti temeljijo na vseh stopnjah in so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Opisani neželeni učinki in hematološke nepravilnosti med zdravljenjem z kabazitakselom skupaj s prednizonom ali prednizolonom iz združene analize (n = 1092)

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje n (%)			≥ 3 . stopnje n (%)
		Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba/sepsa*		48 (4,4)		42 (3,8)
	septični šok			10 (0,9)	10 (0,9)
	sepsa		13 (1,12)		13 (1,12)
	celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	okužbe sečil		103 (9,4)		19 (1,7)
	gripa		22 (2,0)		0
	cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	okužba zgornjih dihal		23 (2,1)		0
	herpes zoster		14 (1,3)		0
	kandidoza		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija ^a *	950 (87,9)			790 (73,1)
	anemija ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	levkopenija ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	trombocitopenija ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	febrilna nevtropenija		87 (8,0)		87 (8,0)
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost			7 (0,6)	0

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje n (%)			≥ 3. stopnje n (%)
		Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	192 (17,6)			11 (1,0)
	dehidracija		27 (2,5)		11 (1,0)
	hiperglikemija		11 (1,0)		7 (0,6)
	hipokaliemija			8 (0,7)	2 (0,2)
Psihiatrične motnje	nespečnost		45 (4,1)		0
	anksioznost		13 (1,2)		0
	stanje zmedenosti		12 (1,1)		2 (0,2)
Bolezni živčevja	dizgvezija		64 (5,9)		0
	motnje okusa		56 (5,1)		0
	periferna nevropatija		40 (3,7)		2 (0,2)
	periferna senzorična nevropatija		89 (8,2)		6 (0,5)
	polinevropatija			9 (0,8)	2 (0,2)
	parestezije		46 (4,2)		0
	hipestezija		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	omotica		63 (5,8)		0
	glavobol		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	letargija		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	išias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Očesne bolezni	konjunktivitis		11 (1,0)		0
	močnejše solzenje		22 (2,0)		0
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus			7 (0,6)	0
	vertoglavica		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Srčne bolezni*	atrijska fibrilacija		14 (1,3)		5 (0,5)
	tahikardija		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Žilne bolezni	hipotenzija		38 (3,5)		5 (0,5)
	globoka venska tromboza		12 (1,1)		9 (0,8)
	hipertenzija		29 (2,7)		12 (1,1)
	ortostatska hipotenzija			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	vročinski oblivi		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	zardevanje			9 (0,8)	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja		97 (8,9)		9 (0,8)
	kašelj		79 (7,2)		0
	orofaringealna bolečina		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	pljučnica		26 (2,4)		16 (1,5)
	pljučna embolija		30 (2,7)		23 (2,1)
Bolezni prebavil	driska	460 (42,1)			51 (4,7)
	navzea	347 (31,8)			14 (1,3)
	bruhanje	207 (19,0)			14 (1,3)
	zaprtost	202 (18,5)			8 (0,7)
	bolečine v trebuhu		105 (9,6)		15 (1,4)
	dispepsija		53 (4,9)		0

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje n (%)			≥ 3. stopnje n (%)
		Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	
	bolečine v zgornjem delu trebuha		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	hemoroidi		22 (2,0)		0
	gastroezofagealna refluksna bolezen		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	krvavitev iz danke		14 (1,3)		4 (0,4)
	suha usta		19 (1,7)		2 (0,2)
	napihnjenost v trebuhu		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	stomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	gastritis			10 (0,9)	0
	kolitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	gastrointestinalna perforacija			3 (0,3)	1 (<0,1)
	gastrointestinalna krvavitev			2 (0,2)	1 (<0,1)
	Bolezni kože in podkožja	alopecija		80 (7,3)	
suha koža			23 (2,1)		0
eritem				8 (0,7)	0
bolezni nohtov			18 (1,6)		0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	166 (15,2)			24 (2,2)
	artralgija		88 (8,1)		9 (0,8)
	bolečina v okončini		76 (7,0)		9 (0,8)
	spazmi mišic		51 (4,7)		0
	mialgija		40 (3,7)		2 (0,2)
	mišično-skeletna prsna bolečina		34 (3,1)		3 (0,3)
	mišična šibkost		31 (2,8)		1 (0,2)
	bolečina ledveno		17 (1,6)		5 (0,5)
Bolezni sečil	akutna odpoved ledvic		21 (1,9)		14 (1,3)
	odpoved ledvic			8 (0,7)	6 (0,5)
	dizurija		52 (4,8)		0
	ledvična kolika		14 (1,3)		2 (0,2)
	hematurija	205 (18,8)			33 (3,0)
	polakisurija		26 (2,4)		2 (0,2)
	hidronefroza		25 (2,3)		13 (1,2)
	zastoj urina		36 (3,3)		4 (0,4)
	inkontinenca urina		22 (2,0)		0
obstrukcija sečevoda			8 (0,7)	6 (0,5)	
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v predelu medenice		20 (1,8)		5 (0,5)
Splošne težave in	utrujenost	333 (30,5)			42 (3,8)

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje n (%)			≥ 3. stopnje n (%)
		Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	
spremembe na mestu aplikacije	atenija	227 (20,8)			32 (2,9)
	pireksija		90 (8,2)		5 (0,5)
	periferni edemi		96 (8,8)		2 (0,2)
	vnetje sluznice		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	bolečina		36 (3,3)		7 (0,6)
	bolečina v prsih		11 (1,0)		2 (0,2)
	edemi			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	mrzlica		12 (1,1)		0
Preiskave	splošno slabo počutje		21 (1,9)		0
	zmanjšanje telesne mase		81 (7,4)		0
	zvišanje aspartat-aminotransferaze		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	zvišanje transaminaz			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a na podlagi laboratorijskih vrednosti

*Glejte podroben opis spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija in povezani klinični dogodki

Ugotovljeno je, da uporaba G-CSF zmanjša incidenco in izrazitost nevtropenije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pojavnost nevtropenije ≥ 3. stopnje na podlagi laboratorijskih podatkov se je razlikovala glede na uporabo G-CSF in je segala od 44,7 % do 76,7 %; pojavnost je bila najnižja, če je bila uporabljena profilaksa z G-CSF. Podobno je pojavnost febrilne nevtropenije ≥ 3. stopnje segala od 3,2 % do 8,6 %. O nevtropeničnih zapletih (vključno s febrilno nevtropenijo, nevtropenično okužbo/sepsa in nevtropeničnim kolitisom), ki so bili v nekaterih primerih smrtni, so poročali pri 4,0 % bolnikov, če je bila uporabljena primarna profilaksa z G-CSF, sicer pa pri 12,8 % bolnikov.

Bolezni srca in motnje srčnega ritma

V združeni analizi so o srčnih dogodkih poročali pri 5,5 % bolnikov, od katerih jih je 1,1 % imelo motnje srčnega ritma ≥ 3. stopnje. Pojavnost tahikardije je bila med prejemniki kabazitaksela 1,0 %, od tega manj kot 0,1 % ≥ 3. stopnje. Pojavnost atrijske fibrilacije je bila 1,3 %. O srčnem popuščanju so poročali pri 2 bolnikih (0,2 %), pri enem od teh s smrtnim izidom. Fibrilacija prekatov s smrtnim izidom je bila opisana pri 1 bolniku (0,3 %) in zastoj srca pri 2 bolnikih (0,5 %). Po raziskovalčevi oceni noben dogodek ni bil povezan.

Hematurija

V združeni analizi so hematurijo vseh stopenj pri odmerku 25 mg/m² opažali v 18,8 % (glejte poglavje 5.1). V skoraj polovici dokumentiranih primerov so bili ugotovljeni moteči vzroki, npr. napredovanje bolezni, instrumentacija, okužba ali zdravljenje z antikoagulansi/NSAID/acetilsalicilno kislino.

Druge laboratorijske nepravilnosti

V združeni analizi je bila pojavnost ≥ 3. stopnje anemije 12,0 %, zvišanja AST 1,3 %, zvišanja ALT 1,0 % in zvišanja bilirubina 0,5 %.

Bolezni prebavil

Opažali so kolitis (vključno z enterokolitisom in nevtropeničnim enterokolitisom) in gastritis. Opisani so bili tudi gastrointestinalna krvavitev, gastrointestinalna perforacija in ileus (zapora črevesa) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni dihal

Z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) so poročali o intersticijski pljučnici/pnevmonitisu in intersticijski pljučni bolezni, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Bolezni sečil

Občasno so poročali o cistitisu zaradi pojava pomnjenja obsevanja ("radiation recall"), vključno s hemoragičnim cistitisom.

Pediatrična populacija

Glejte poglavje 4.2

Druge posebne populacije

Starejša populacija

Od 1092 bolnikov, ki so v študijah raka prostate prejeli 25 mg/m² kabazitaksela, je bilo 755 bolnikov starih 65 let ali več, vključno z 238 bolniki, starejšimi od 75 let. Delež naslednjih nehematoloških neželenih učinkov so bili pri bolnikih v starosti 65 let ali več za $\geq 5\%$ večji kot pri mlajših bolnikih: utrujenost (33,5 % v prim. z 23,7 %), astenija (23,7 % v prim. s 14,2 %), zaprtost (20,4 % v prim. s 14,2 %) in dispneja (10,3 % v prim. s 5,6 %). Tudi deleža nevtropenije (90,9 % v prim. z 81,2 %) in trombocitopenije (48,8 % v prim. s 36,1 %) sta bila pri bolnikih v starosti 65 let za 5 % večja kot pri mlajših bolnikih. Nevtropenija in febrilna nevtropenija ≥ 3 . stopnje sta bila učinka, katerih delež se je med starostnima skupinama najbolj razlikoval (pri bolnikih v starosti ≥ 65 let je bil delež prve za 14 % in druge za 4 % višji kot pri bolnikih v starosti < 65 let) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za kabazitaksel ni znanega antidota. Predvideni zapleti prevelikega odmerjanja bi obsegali poslabšanje neželenih učinkov, npr. supresije kostnega mozga in gastrointestinalnih težav.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika namestiti v posebno enoto in ga natančno kontrolirati. Po odkritju prevelikega odmerjanja mora bolnik čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Uporabiti je treba druge ustrezne simptomatske ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), taksani. Oznaka ATC: L01CD04

Mehanizem delovanja

Kabazitaksel je zdravilo z delovanjem na novotvorbe. Deluje tako, da poruši celično mikrotubularno mrežje. Kabazitaksel se veže na tubulin in pospešuje združevanje tubulina v mikrotubule, hkrati pa zavre njihovo razgrajevanje. To povzroči stabilizacijo mikrotubulov s posledičnim zavrtjem celičnih funkcij v mitozii in interfazi.

Farmakodinamski učinki

Kabazitaksel je pokazal širok spekter protitumorskega delovanja proti napredovalim človeškim tumorjem, presajenim mišim. Kabazitaksel je aktiven v tumorjih, občutljivih za docetaksel. Poleg tega se je izkazal za aktivnega v tumorskih modelih, neobčutljivih za kemoterapijo, vključno z docetakselom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila JEVTANA v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom so ocenili v randomizirani, odprti mednarodni multicentrični študiji III. faze (študija EFC6193) pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, predhodno zdravljenih s shemo, ki je obsegala docetaksel.

Celokupno preživetje (CP) je bilo primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študiji. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali preživetje brez napredovanja [PBN (opredeljeno kot čas od randomizacije do napredovanja tumorja, napredovanja prostatično specifičnega antigena (PSA), napredovanja bolečin ali smrti zaradi kateregakoli razloga, kar od tega se je zgodilo najprej)], delež odziva tumorja na podlagi meril RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), napredovanje PSA (opredeljeno kot ≥ 25 % porast PSA pri neodzivnih oz. > 50 % porast PSA pri odzivnih), odziv PSA (zmanjšanje koncentracije PSA v serumu za vsaj 50 %), napredovanje bolečin [ocenjeno z lestvico PPI (*Present Pain Intensity*) iz McGill-Melzackovega vprašalnika in s točkovno oceno AS (*Analgesic Score*) in odziv bolečin (opredeljen kot 2-točki večje zmanjšanje izhodiščnega medianega PPI brez sočasnega povečanja AS ali kot ≥ 50 % zmanjšanje uporabe analgetika od izhodiščne povprečne AS brez hkratnega povečanja bolečin).

Skupaj 755 bolnikov je bilo randomiziranih bodisi na prejemanje zdravila JEVTANA 25 mg/m² intravensko na 3 tedne za največ 10 ciklov skupaj s prednizonom ali prednizolonom 10 mg peroralno na dan (n = 378) bodisi na prejemanje mitoksantrona 12 mg/m² intravensko na 3 tedne za največ 10 ciklov s prednizonom ali prednizolonom 10 mg peroralno na dan (n = 377).

Ta študija je vključila bolnike, starejše od 18 let z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, z merljivo boleznijo po merilih RECIST ali z nemerljivo boleznijo, z naraščanjem koncentracije PSA ali pojavom novih lezij in s stanjem zmogljivosti od 0 do 2 po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Bolniki so morali imeti število nevtrofilcev > 1500/mm³ in trombocitov > 100.000/mm³, hemoglobin > 10 g/dl, kreatinin < 1,5-kratno ZMN, celotni bilirubin < 1-kratno ZMN ter AST in ALT < 1,5-kratno ZMN.

V študijo niso bili vključeni bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem, bolniki z miokardnim infarktom v zadnjih 6 mesecih in bolniki z neobvladanimi motnjami srčnega ritma, angino pektoris in/ali hipertenzijo.

Osnovne značilnosti, vključno s starostjo, raso in stanjem zmogljivosti po ECOG (0 do 2), so bile med terapevtskima krakoma uravnovežene. V skupini, ki je prejela zdravilo JEVTANA, je bila povprečna starost 68 let (razpon: od 46 do 92) in porazdelitev po rasah 83,9 % belcev, 6,9 % azijskega/orientalskega porekla, 5,3 % črncev in 4 % drugih.

Mediano število ciklov v skupini z zdravilom JEVTANA je bilo 6 in v skupini z mitoksantronom 4. Delež bolnikov, ki so dokončali raziskovano zdravljenje (10 ciklov), je bil v skupini z zdravilom JEVTANA 29,4 % in v primerjalni skupini 13,5 %.

Celokupno preživetje je bilo značilno daljše z zdravilom JEVTANA kot z mitoksantronom (15,1 mesece v primerjavi z 12,7 meseca), s 30 % zmanjšanjem tveganja smrti v primerjavi z mitoksantronom (glejte preglednico 3 in sliko 1).

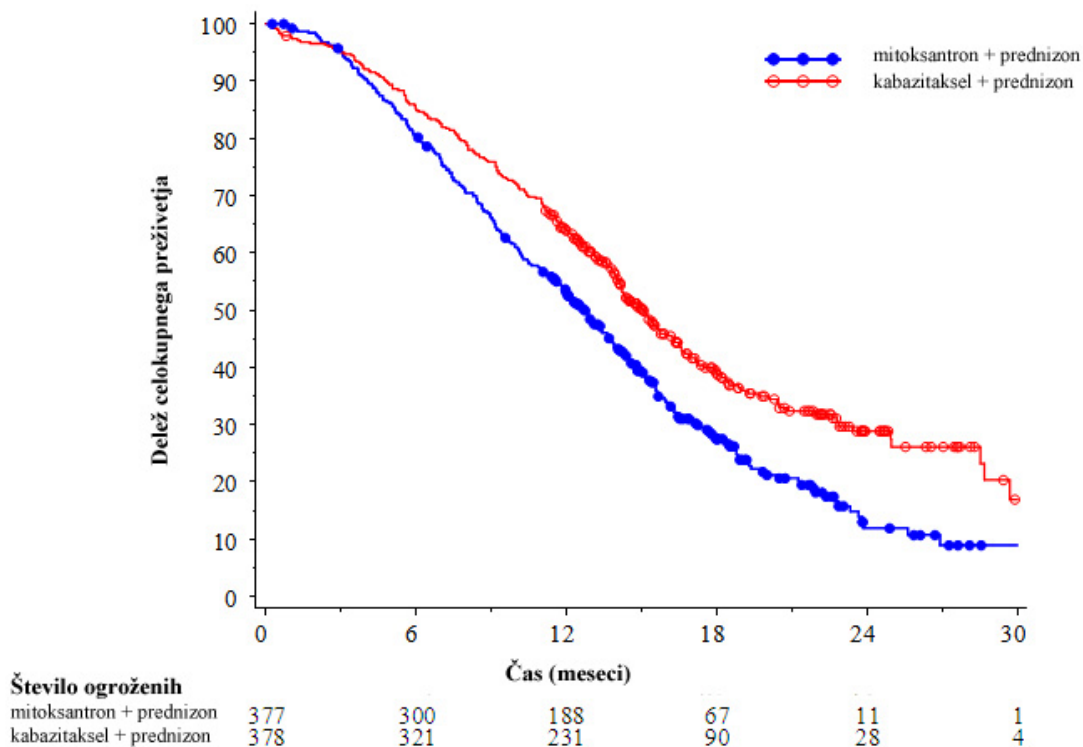
Podskupina z 59 bolniki, ki so predhodno prejeli kumulativni odmerek docetaksela <225 mg/m² (29 bolnikov v kraku z zdravilom JEVTANA, 30 bolnikov v kraku z mitoksantronom). V omenjeni skupini ni bilo značilne razlike v celotnem preživetju (ROg (95% IZ) 0,96 (0,49-1,86))

Preglednica 3 – Učinkovitost zdravila JEVTANA v študiji EFC6193 pri zdravljenju bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate

	JEVTANA + prednizon n = 378	mitoksantron + prednizon n = 377
Celotno preživetje		
Število umrlih bolnikov (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Razmerje ogroženosti (ROg) ¹ (95 % IZ)		0,70 (0,59–0,83)
vrednost p		< 0,0001

¹Razmerje ogroženosti je ocenjeno s Coxovim modelom; razmerje ogroženosti, manjše od 1, je v korist zdravila JEVTANA.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja (EFC6193)



V kraku z zdravilom JEVTANA je bilo PBN boljše kot v kraku z mitoksantronom: 2,8 (2,4–3,0) meseca v primerjavi z 1,4 (1,4–1,7) meseca, ROg (95 % IZ) 0,74 (0,64–0,86), $p < 0,0001$.

V kraku z zdravilom JEVTANA je bil delež odziva tumorja značilno večji (14,4 %, 95 % IZ: 9,6–19,3) kot v kraku z mitoksantronom (4,4 %, 95 % IZ: 1,6–7,2), $p = 0,0005$.

Sekundarni opazovani dogodki PSA so bili v kraku z zdravilom JEVTANA pozitivni. V kraku z zdravilom JEVTANA je bilo mediano napredovanje PSA 6,4 mesece (95 % IZ: 5,1–7,3) in v kraku z mitoksantronom 3,1 meseca (95 % IZ: 2,2–4,4), ROg 0,75 meseca (95 % IZ: 0,63–0,90), $p = 0,0010$. Odziv PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo JEVTANA, 39,2 % (95 % IZ: 33,9–44,5) in pri bolnikih, ki so prejeli mitoksantron, 17,8 % (95 % IZ: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

Terapevtska kraka se nista statistično značilno razlikovala glede napredovanja bolečin in odziva bolečin.

V multicentrični mednarodni randomizirani, odprti študiji neinferiornosti III. faze (študija EFC11785) so 1200 bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, predhodno zdravljenih s shemo, ki je vključevala docetaksel, randomizirali na prejemanje ali 25 mg/m² (n = 602) ali 20 mg/m² (n = 598) kabazitaksela. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS). Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala neinferiornost 20 mg/m² kabazitaksela v primerjavi s 25 mg/m² (glejte preglednico 4). Odziv PSA se je pojavil pri statistično značilno večjem deležu ($p < 0,001$) bolnikov v skupini s 25 mg/m² (42,9 %) kot v skupini z 20 mg/m² (29,5 %). Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 20 mg/m², je bilo tveganje za napredovanje PSA statistično značilno večje kot pri tistih, ki so prejeli odmerek 25 mg/m² (razmerje ogroženosti 1,195, 95 % IZ: 1,025 do 1,393). Glede drugih sekundarnih opazovanih dogodkov (PFS, odziv tumorja in bolečin, napredovanje tumorja in bolečin in štirih podkategorij FACT-P) ni bilo statistično značilnih razlik.

Preglednica 4 - Celokupno preživetje v študiji EFC11785 v skupini s 25 mg/m² kabazitaksela in skupini z 20 mg/m² kabazitaksela (analiza z-namenom-zdravljenja) – primarni opazovani dogodek učinkovitosti

	CBZ20 + PRED n = 598	CBZ25 + PRED n = 602
Celokupno preživetje		
Število smrti, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediano preživetje (95 % IZ) (meseči)	13,4 (12,19 do 14,88)	14,5 (13,47 do 15,28)
Razmerje ogroženosti ^a		
v prim. s CBZ25 + PRED	1,024	-
1-stranski 98,89 % ZIZ	1,184	-
1-stranski 98,89 % SIZ	0,922	-

CBZ20 = kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m², PRED = prednizon/prednizolon
IZ = interval zaupanja, SIZ = spodnja meja intervala zaupanja, ZIZ = zgornja meja intervala zaupanja

a Razmerje ogroženosti je ocenjeno s Coxovim regresijskim modelom sorazmernih ogroženosti.

Razmerje ogroženosti < 1 pomeni manjše tveganje z odmerkom kabazitaksela 20 mg/m² kot s 25 mg/m².

Varnostne značilnosti 25 mg/m² kabazitaksela so bile v študiji EFC11785 kakovostno in količinsko podobne kot v študiji EFC6193. Študija EFC11785 je dokazala boljše varnostne značilnosti odmerka 20 mg/m² kabazitaksela.

Preglednica 5 - Povzetek podatkov o varnosti za skupino z odmerkom kabazitaksela 25 mg/m² v primerjavi s skupino z odmerkom kabazitaksela 20 mg/m² v študiji EFC11785

	CBZ20 + PRED n = 580	CBZ25 + PRED n = 595
Mediano število ciklusov/mediano trajanje zdravljenja	6/ 18 tednov	7/ 21 tednov
Število bolnikov z zmanjšanjem odmerka n (%)	Z 20 na 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) S 15 na 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	S 25 na 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) Z 20 na 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) S 15 na 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)

Neželenih učinkov vseh stopenj^a (%)

Diareja	30,7	39,8
Slabost	24,5	32,1
Utrujenost	24,7	27,1
Hematurija	14,1	20,8
Astenija	15,3	19,7
Zmanjšan apetit	13,1	18,5
Bruhanje	14,5	18,2
Konstipacija	17,6	18,0
Bolečine v hrbtu	11,0	13,9
Klinična nevtropenija	3,1	10,9
Okužba sečil	6,9	10,8
Periferna senzorična	6,6	10,6

nevropatija		
Disgevizija	7,1	10,6

Neželeni učinki \geq 3. stopnje^b (%)

Klinična nevtropenija	2,4	9,6
Febrilna nevtropenija	2,1	9,2

Hematološke nepravilnosti^c (%)

Nevtropenija \geq 3. stopnje	41,8	73,3
Anemija \geq 3. stopnje	9,9	13,7
Trombocitopenija \geq 3. stopnje	2,6	4,2

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

a Neželeni učinki vseh stopenj z incidenco nad 10 %

b Neželeni učinki \geq 3. stopnje z incidenco nad 5 %

c Na podlagi laboratorijskih vrednosti

Izvedli so prospektivno, multinacionalno, randomizirano, z učinkovino kontrolirano, odprto (neslepljeno) študijo IV. faze (študija LPS14201/CARD). Študija je zajela je 255 bolnikov z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (mCRPC), ki so bili predhodno (v kakršnem koli zaporedju) zdravljeni s shemo, ki je vključevala docetaksel, in antiandrogenskim zdravilom (abirateron ali enzalutamid, z napredovanjem bolezni v 12 mesecih po začetku zdravljenja). Bolnike so randomizirali ali na prejetje zdravljenja JEVTANA 25 mg/m² na 3 tedne v kombinaciji z 10 mg prednizona/prednizolona na dan (n = 129) ali na prejetje antiandrogenega zdravila (abiraterona 1000 mg enkrat na dan v kombinaciji s 5 mg prednizona/prednizolona dvakrat na dan ali enzalutamida 160 mg enkrat na dan) (n = 126). Primarni opazovani dogodek je bilo radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS), kot ga opredeljuje delovna skupina PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group-2*). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, odziv PSA in odziv tumorja.

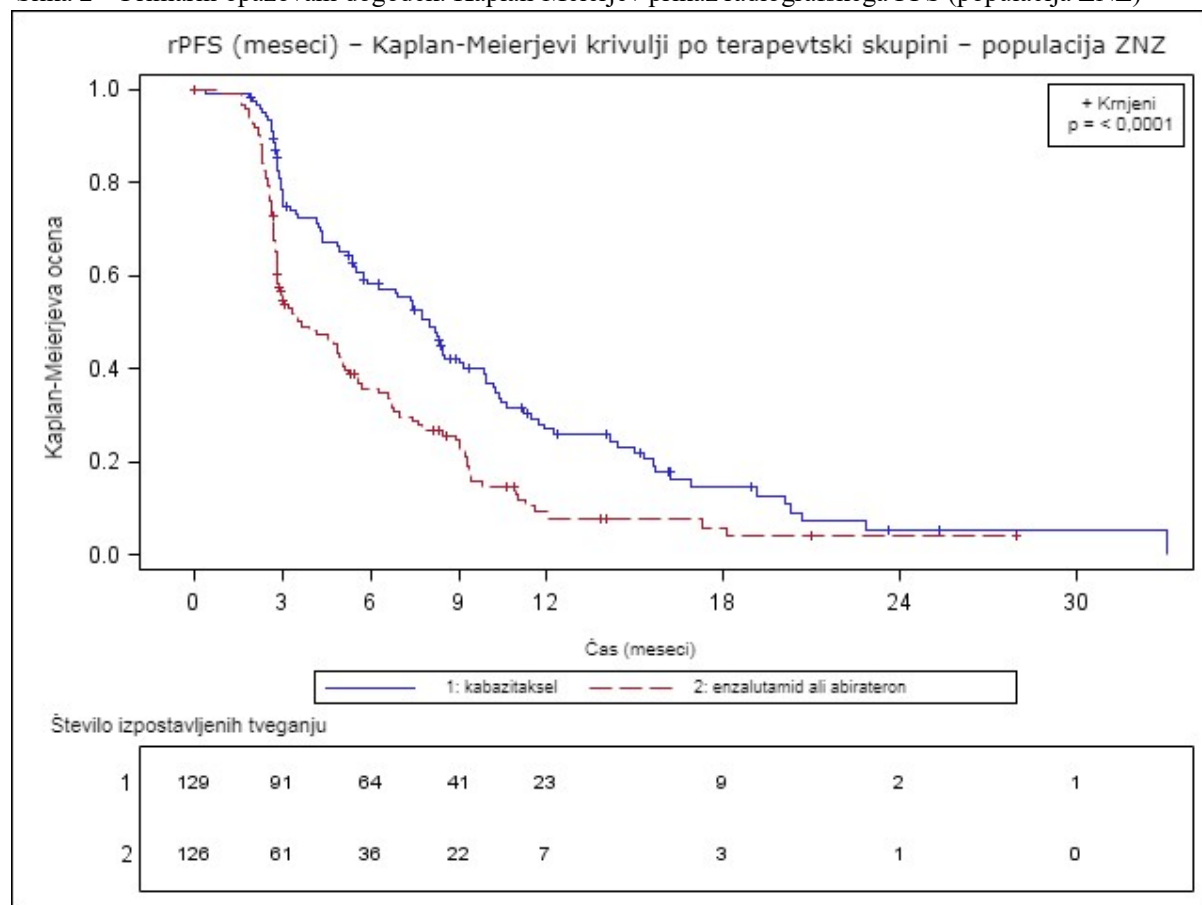
Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Izhodiščno je bila mediana starost 70 let, 95 % bolnikov je imelo stanje zmogljivosti ECOG 0 do 1 in mediana Gleasonova ocena je bila 8. Enainšestdeset odstotkov (61 %) bolnikov je predhodno prejelo antiandrogensko zdravilo po predhodnem docetakselu.

Študija je dosegla svoj primarni opazovani dogodek: rPFS je bilo z zdravilom JEVTANA značilno daljše kot z antiandrogenskim zdravilom (8,0 mesecev v primerjavi s 3,7 meseca) in tveganje za radiografsko napredovanje je bilo za 46 % manjše kot z antiandrogenskim zdravilom (glejte preglednico 6 in sliko 2).

Preglednica 6. Učinkovitost zdravila JEVTANA v študiji CARD za zdravljenje bolnikov z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (analiza populacije z-namenom-zdravljenja) – radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)

	Zdravilo JEVTANA + prednizon/prednizolon + G-CSF n = 129	Antiandrogensko zdravljenje Abirateron + prednizon/prednizolon ali enzalutamid n = 126
Število dogodkov do datuma zamejitve (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Mediano rPFS (mesece) (95 % IZ)	8,0 (od 5,7 do 9,2)	3,7 (od 2,8 do 5,1)
Razmerje ogroženosti (ROg) (95 % IZ)		0,54 (od 0,40 do 0,73)

Slika 2 – Primarni opazovani dogodek: Kaplan-Meierjev prikaz radiografskega PFS (populacija ZNZ)



Pokončne črtice označujejo krnjene podatke.

Načrtovana analiza rPFS po podskupinah na podlagi stratifikacijskih dejavnikov ob randomizaciji je pokazala razmerje ogroženosti 0,61 (95 % IZ: od 0,39 do 0,96) pri bolnikih, ki so predhodno prejeli antiandrogensko zdravilo pred docetakselom, in razmerje ogroženosti 0,48 (95 % IZ: od 0,32 do 0,70) pri bolnikih, ki so prehodno prejeli antiandrogensko zdravilo po docetakselu.

Zdravilo JEVTANA je bilo statistično superiorno primerjalnima antiandrogenskima zdraviloma za vse ključne opazovane dogodke (z zaščiteni vrednostjo alfa), vključno s celokupnim preživetjem (13,6 meseca z zdravilom JEVTANA in 11,0 mesecev z antiandrogenskim zdravilom, ROg 0,64; 95 % IZ: 0,46 do 0,89, $p = 0,008$), preživetjem brez napredovanja bolezni (4,4 meseca z zdravilom JEVTANA in 2,7 meseca z antiandrogenskim zdravilom, ROg 0,52; 95 % IZ: 0,40 do 0,68), potrjenim odzivom PSA (36,3 % z zdravilom JEVTANA in 14,3 % z antiandrogenskim zdravilom, $p = 0,0003$) in najboljšim odzivom tumorja (36,5 % z zdravilom JEVTANA in 11,5 z antiandrogenskim zdravilom, $p = 0,004$).

Varnostne značilnosti zdravila JEVTANA 25 mg/m² v študiji CARD so se skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v študijah TROPIC in PROSELICA (glejte poglavje 4.8). Pojavnost neželenih učinkov ≥ 3 . stopnje je bila v skupini z zdravilom JEVTANA 53,2 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 46,0 %. Pojavnost resnih neželenih učinkov ≥ 3 . stopnje je bila v skupini z zdravilom JEVTANA 31,7 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 37,1 %. Pojavnost trajnih prenehanj uporabe raziskovanega zdravila zaradi neželenih učinkov je bila v skupini z zdravilom JEVTANA 19,8 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 8,1 %. Pojavnost neželenih učinkov s smrtnim izidom je bila v skupini z zdravilom JEVTANA 5,6 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 10,5 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom JEVTANA za vse podskupine pediatrične populacije, za indikacijo raka na prostati (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

Zdravilo JEVTANA so ovrednotili v odprti, multicentrični študij 1./2. faze, ki so jo izvedli pri skupno 39 pediatričnih bolnikih (starih od 4 do 18 let v tistem delu študije, ki je bil 1. faze, in od 3 do 16 let v tistem delu študije, ki je bil 2. faze). Druga faza ni pokazala učinkovitosti kabazitaksela v monoterapiji pri pediatrični populaciji s ponovnim ali refraktarnim difuznim intrinzičnim pontinim gliomom (DIPG) ali visokostopenjskim gliomom (HGG – *high grade glioma*), zdravljeni s 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Analiza populacijske farmakokinetike je bila opravljena pri 170 bolnikih, vključno z bolniki z napredovalimi parenhimskimi tumorji (n = 69), metastatskim rakom dojke (n = 34) in metastatskim rakom prostate (n = 67). Ti bolniki so prejeli kabazitaksel v odmerkih od 10 do 30 mg/m² na teden ali na 3 tedne.

Absorpcija

Po 1-urni intravenski uporabi 25 mg/m² kabazitaksela pri bolnikih z metastatskim rakom prostate (n = 67) je bila C_{max} 226 ng/ml (koeficient variacije (KV): 107 %) in je bila dosežena na koncu 1-urnega infundiranja (t_{max}). Povprečna AUC je bila 991 ng.h/ml (KV: 34 %). Pri bolnikih z napredovalimi parenhimskimi tumorji (n = 126) v območju od 10 do 30 mg/m² niso ugotovili večjega odstopanja od sorazmernosti odmerku.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je bil 4870 l (2640 l/m² za bolnika z mediano telesno površino 1,84 m²).

In vitro je bila vezava kabazitaksela na beljakovine v človeškem serumu 82–92 % in ni bila saturabilna do 50.000 ng/ml; to vključuje največjo koncentracijo, ugotovljeno v kliničnih študijah. Kabazitaksel je v glavnem vezan na človeški serumski albumin (82,0 %) in na lipoproteine (87,9 % pri HDL, 69,8 % pri LDL in 55,8 % pri VLDL). *In vitro* je bilo razmerje koncentracije v krvi in v plazmi za človeško kri od 0,90 do 0,99, kar kaže, da se je kabazitaksel enako porazdelil med krvjo in plazmo.

Biotransformacija

Kabazitaksel se izdatno presnovi v jetrih (> 95 %), predvsem z izoencimi CYP3A (80 % do 90 %). Kabazitaksel je glavna spojina, ki kroži v človeški plazmi. V plazmi so ugotovili sedem presnovkov (vključno s 3 aktivnimi presnovki O-demetilacije); glavni od njih doseže 5 % izpostavljenosti matičnemu zdravilu. Pri človeku se v urinu in blatu izloči okrog 20 presnovkov kabazitaksela.

Na podlagi študij *in vitro* je mogoče, da pri klinično pomembnih koncentracijah kabazitaksela obstaja tveganje zavrtja zdravil, ki so predvsem substrati CYP3A.

Vendar je klinična študija pokazala, da kabazitaksel (25 mg/m² v eni sami 1-urni infuziji) ni spremenil plazemske koncentracije midazolama, ki je testni substrat CYP3A. Zato ni pričakovati, da bi sočasna uporaba substratov CYP3A in kabazitaksela pri bolnikih imela kakšen kliničen vpliv.

Ni pa možnega tveganja zavrtja zdravil, ki so substrati drugih encimov CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 in 2D6), in tudi ne možnega tveganja, da bi kabazitaksel povzročil indukcijo pri zdravilih, ki so substrati CYP1A, CYP2C9 in CYP3A. Kabazitaksel *in vitro* ni zavrl glavne poti biotransformacije varfarina v 7-hidroksivarfarin, ki poteka preko CYP2C9. Zato *in vivo* ni pričakovati farmakokinetičnega medsebojnega delovanja kabazitaksela na varfarin. *In vitro* kabazitaksel ni zavrl proti več zdravilom odpornih beljakovin (MRP) MRP1 in MRP2 ali prenašalcev organskih kationov (OCT1). Kabazitaksel je zavrl transport s P-glikoproteinom (PgP) (digoksin, vinblastin), z rezistenčnimi beljakovinami raka dojke (BCRP; *Breast Cancer Resistance Proteins*) (metotreksat) in z organskim anionskim prenašalnim polipeptidom 1B3 OATP1B3 (CCK8) v koncentracijah, ki so bile vsaj 15-krat tolikšne, kot so jih zabeležili v kliničnih okoliščinah; hkrati pa je kabazitaksel zavrl

transport OATP1B1 (estradiol-17 β -glukuronid) v koncentracijah, ki so bile le 5-krat tolikšne, kot so jih zabeležili v kliničnih okoliščinah. Zato tveganje medsebojnega delovanja s substrati MRP, OCT1, Pgp, BCRP in OATP1B3 *in vivo* pri odmerku 25 mg/m² ni verjetno. Tveganje medsebojnega delovanja s prenašalcem OATP1B1 je možno, predvsem v času trajanja infuzije (1 uro) in do 20 minut po koncu infuzije (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po 1-urni intravenski infuziji [¹⁴C]-kabazitaksela v odmerku 25 mg/m² pri bolnikih se je približno 80 % uporabljenega odmerka odstranilo v 2 tednih. Kabazitaksel se v glavnem izloči v blatu v obliki številnih presnovkov (76 % odmerka), na račun ledvičnega izločanja kabazitaksela in presnovkov pa gre manj kot 4 % odmerka (2,3 % kot nespremenjeno zdravilo v urinu).

Kabazitaksel ima velik plazemski očistek 48,5 l/h (26,4 l/h/m² za bolnika z mediano telesno površino 1,84 m²) in dolg terminalni razpolovni čas 95 ur.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V populacijski farmakokinetični analizi 70 bolnikov, starih 65 let in več (57 od 65 do 75 let in 13 starejših od 75 let), niso opazili vpliva starosti na farmakokinetiko kabazitaksela.

Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila JEV TANA pri otrocih in mladostnikih do 18 let nista ugotovljeni.

Okvara jeter

Kabazitaksel se odstranjuje predvsem z jetno presnovo.

Namenska študija pri 43 bolnikih z rakom in okvaro jeter ni pokazala, da bi blaga (celokupni bilirubin > 1- do \leq 1,5-kratna ZMN ali AST > 1,5-kratna ZMN) ali zmerna (celokupni bilirubin > 1,5- do \leq 3,0-kratna ZMN) okvara jeter vplivali na farmakokinetiko kabazitaksela. Največji tolerirani odmerek (MTD – maximally tolerated dose) kabazitaksela je bil 20 mg/m² (blaga okvara) oziroma 15 mg/m² (zmerna okvara).

Pri 3 bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN) so v primerjavi z bolniki z blago okvaro jeter opazili 39 % zmanjšanje očistka; to kaže na določen vpliv hude okvare jeter na farmakokinetiko kabazitaksela. Minimalni tolerirani odmerek kabazitaksela pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni ugotovljen.

Glede na podatke o varnosti in prenašanju je treba bolnikom z blago okvaro jeter odmerek zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zdravilo JEV TANA kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Kabazitaksel se le minimalno izloča skozi ledvice (2,3 % odmerka). Populacijska farmakokinetična analiza 170 bolnikov, med katerimi je bilo 14 bolnikov z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/min) in 59 bolnikov z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min), je pokazala, da blaga do zmerna okvara ledvic nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko kabazitaksela. To je bilo potrjeno z namensko primerjalno farmakokinetično študijo bolnikov s parenhimskimi tumorji in normalnim delovanjem ledvic (8 bolnikov) ali z zmerno (8 bolnikov) ali hudo (9 bolnikov) okvaro ledvic, ki so prejeli več ciklusov kabazitaksela v enkratni intravenski infuziji do 25 mg/m².

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih niso zabeležili v kliničnih študijah, ugotovili pa so jih pri psih po enkratnem odmerku, 5-dnevni in tedenski uporabi ob izpostavljenostih, ki so bile manjše od klinične izpostavljenosti, in bi lahko bile pomembne za klinično uporabo, so arteriolna/periarteriolna nekroza v jetrih, hiperplazija žolčnih izvodilcev in/ali nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.2).

Neželeni učinki, ki jih niso zabeležili v kliničnih študijah, ugotovili pa so jih pri podganah med študijami ponavljajočih se odmerkov ob izpostavljenostih, večjih od klinične izpostavljenosti, in bi lahko bile pomembne za klinično uporabo, so očesne bolezni, katerih značilnost je otekanje/degeneracija subkapsularnih vlaken leče. Ti učinki so bili po 8 tednih delno reverzibilni.

Študij kancerogenosti s kabazitakselom niso izvedli.

Kabazitaksel ni povzročil mutacij v bakterijskem testu reverzne mutacije (Amesovem testu). V testu na človeških limfocitih *in vitro* ni bil klastogen (ni induciral strukturnih kromosomskih aberacij, povečal pa je število poliploidnih celic) ter je izzval povečanje mikrojedrov v testih *in vivo* na podganah. Ti genotoksični izsledki (anevgenškega mehanizma) so inherentni farmakološkemu delovanju spojine (zavrtje depolimerizacije tubulina).

Kabazitaksel ni vplival na zmožnost parjenja ali plodnost zdravljenih podganjih samcev. Toda v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so pri podganah opazili degeneracijo seminalnih vezikul in atrofijo semenskih tubulov v modih, pri psih pa degeneracijo testisov (minimalno nekrozo posameznih epiteljskih celic v epididimisu). Izpostavljenosti pri živalih so bile podobne ali manjše kot pri ljudeh, ki prejemajo klinično pomembne odmerke kabazitaksela.

Kabazitaksel je bil embriofetotoksičen pri podganjih samicah, ki so ga prejemale intravensko enkrat na dan od 6. do 17. dneva gestacije, v povezavi s toksičnostjo za samice-matere; embriofetotoksični učinki so obsegali smrt plodov in zmanjšanje povprečne plodove telesne mase, povezano z zapoznelo osifikacijo okostja. Izpostavljenosti pri živalih so bile manjše kot pri ljudeh, ki prejemajo klinično pomembne odmerke kabazitaksela. Kabazitaksel pri podganah prehaja skozi placentno pregrado.

Pri podganah se kabazitaksel in njegovi presnovki izločijo v materinem mleku v količini do 1,5 % uporabljenega odmerka v 24 urah.

Ocena okoljskega tveganja (ERA – Environmental Risk Assessment)

Rezultati študij ocene okoljskega tveganja kažejo, da uporaba zdravila J EVTANA ne povzroča pomembnega tveganja za vodno okolje (glejte poglavje 6.6 za odlaganje neporabljenega zdravila).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koncentrat

Polisorbat 80

Citronska kislina

Vehikel

Etanol, 96 %

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6. Infuzijskih vsebnikov iz PVC ali kompletov za infundiranje iz poliuretana se ne sme uporabljati za pripravo in dajanje infuzijske raztopine.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

3 leta

Po odprtju

Viali koncentrata in vehikla je treba uporabiti nemudoma. Če nista uporabljeni takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Po uvodnem redčenju koncentrata z vehiklom:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 1 uro temperature okolice (15°C-30°C). Z mikrobiološkega stališča je treba mešanico koncentrata z vehiklom uporabiti nemudoma. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2°C do 8°C, razen če je redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Po končnem redčenju v vrečki/steklenici za infundiranje:

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje je dokazana za 8 ur na okoljski temperaturi (vključno z 1-urnim časom infundiranja) in za 48 ur v hladilniku (vključno z 1-urnim časom infundiranja).

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2°C do 8°C, razen če je redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30°C.

Ne shranjujte v hladilniku.

Za pogoje shranjevanja po odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje eno vialo koncentrata in eno vialo vehikla:

- Koncentrat: 1,5 ml koncentrata v 15-ml viali iz bistrega stekla (tipa I), zaprti s sivim zamaškom iz klorobutilne gume, zapečatenim z aluminijsko zaporko, pokrito s svetlozeleno plastično snemno zaporko. Vsaka viala vsebuje 60 mg kabazitaksela na 1,5 ml nominalnega volumna (polnilni volumen: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml). Ta polnilni volumen so ugotovili med razvojem zdravila JEVTANA in sicer za nadomestitev izgube tekočine med pripravo mešanice. To večje polnjenje raztopine zagotavlja, da nastala mešanica koncentrata in celotne vsebine vehikla za zdravilo JEVTANA po redčenju vsebuje 10 mg/ml zdravila JEVTANA (vsaj 6 ml uporabne količine), kar ustreza 60 mg na vialo.
- Vehikel: 4,5 ml vehikla v 15-ml viali iz bistrega stekla (tipa I), zaprti s sivim zamaškom iz klorobutilne gume, zapečatenim z aluminijsko zaporko zlate barve, pokrito z brezbarvno plastično snemno zaporko. Vsaka viala vsebuje 4,5 ml nominalnega volumna (polnilni volumen: 5,67 ml). Ta polnilni volumen so določili med razvojem zdravila JEVTANA; To večje polnjenje raztopine zagotavlja, da je po dodatku celotne vsebine vialo z vehiklom k viali s 60 mg koncentrata zdravila JEVTANA, koncentracija mešanice 10 mg/ml zdravila JEVTANA.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo JEVTANA lahko pripravlja in daje le zdravstveno osebje, ki je naučeno ravnanja s citotoksičnimi zdravili. Nosečnice, ki so del tega zdravstvenega osebja, ne smejo ravnati z zdravilom. Tako kot velja za druga zdravila proti raku, je tudi pri pripravi raztopin zdravila JEVTANA in ravnanju z njimi potrebna previdnost; uporabiti je treba naprave za prestrezanje, osebno zaščitno opremo (npr. rokavice) in upoštevati je treba postopke priprave. Če pride zdravilo JEVTANA v katerikoli fazi ravnanja z njim v stik s kožo, je treba kožo takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

Preden koncentrat za raztopino za infundiranje dodate raztopini za infundiranje, ga morate vedno redčiti s **celotnim** priloženim vehiklom.

Pred mešanjem in redčenjem zdravila skrbno in **V CELOTI** preberite to poglavje. Zdravilo JEVTANA morate pred uporabo redčiti **DVAKRAT**. Upoštevajte spodnja navodila za pripravo.

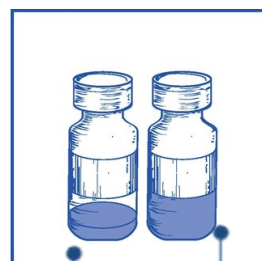
Opomba: Obe viali, viala s koncentratom JEVTANA 60 mg/1,5 ml (polnilni volumen: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) in viala z vehiklom (polnilni volumen: 5,67 ml), vsebujeta prepolnitev za nadomestitev izgube tekočine med pripravo. Po redčenju s **CELOTNO** količino spremljajočega vehikla ta prepolnitev zagotavlja, da raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela.

Za pripravo raztopine za infundiranje je treba naslednji dvostopenjski postopek redčenja opraviti aseptično.

1. korak: Začetno redčenje koncentrata za raztopino za infundiranje s priloženim vehiklom.

Korak 1.1

Preglejte vialo koncentrata in priloženi vehikel. Raztopina v viali s koncentratom in vehikel morata biti bistra.

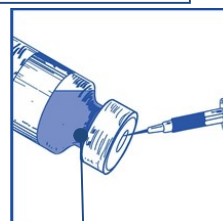


Viala s koncentratom
(60 mg - 1.5 ml)

Viala z vehiklom

Korak 1.2

Uporabite brizgo z nameščeno iglo in aseptično izvlecite **celotno** količino priloženega vehikla iz viale tako, da vialo delno obrnete.



Viala z vehiklom

Korak 1.3

Injicirajte **celotno** vsebino v ustrezno vialo s koncentratom.

Da bo med brizganjem vehikla čim manj penjenja, usmerite iglo v notranjo steno viale z raztopino koncentrata in injicirajte počasi.

Po pripravi nastala raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Viala z vehiklom

Korak 1.4

Odstranite brizgo in iglo in previdno ročno premešajte tako, da vialo večkrat obrnete, dokler ne dobite bistre in homogene raztopine. To lahko traja približno 45 sekund.



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Korak 1.5

To raztopino pustite, naj stoji približno 5 minut, nato preverite, da je homogena in bistra.

Normalno je, da pena ostane tudi še po tem času.



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Nastala mešanica koncentrata in vehikla vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela (vsaj 6 ml uporabne količine). Naslednje redčenje je treba opraviti takoj (v teku 1 ure), kot je podrobno opisano v koraku 2.

Za dajanje predpisanega odmerka je lahko potrebna več kot ena viala mešanice koncentrata in vehikla.

Korak 2: Drugo (končno) redčenje za infuzijo

Korak 2.1

Z graduirano brizgo, ki ima nameščeno iglo, aseptično izvlecite potrebno količino mešanice koncentrata in vehikla (10 mg/ml kabazitaksela). Primer: odmerek 45 mg zdravila JEV TANA bi zahteval 4,5 ml mešanice koncentrata in vehikla, pripravljene v koraku 1.

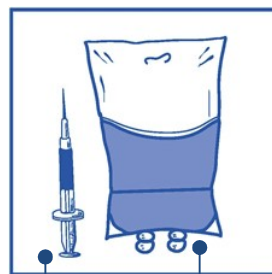
Ker je lahko po pripravi, opisani v koraku 1, na steni vialo prisotna pena, je bolje, da pri izvleku namestite iglo brizge na sredino.



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Korak 2.2

Injicirajte v sterilen vsebnik brez PVC, v katerem je 5 % raztopina glukoze ali 0,9 % raztopina natrijevega klorida za infundiranje. Koncentracija raztopine za infundiranje mora biti med 0,10 mg/ml in 0,26 mg/ml.

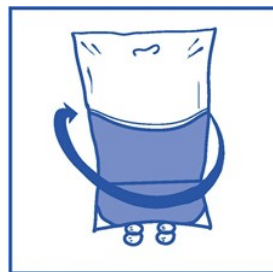


Zahtevana količina mešanice koncentrata in vehikla

5 % raztopina glukoze ali 0,9 % raztopina natrijevega klorida za infundiranje

Korak 2.3

Odstranite brizgo in vsebino vrečke ali steklenice za infundiranje ročno premešajte z obračanjem sem in tja.



Korak 2.4

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba nastalo raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati. Ker je raztopina za infundiranje prenasočena, lahko sčasoma kristalizira. V takšnem primeru raztopine ne smete uporabiti, ampak jo morate zavreči.



Raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Vendar pa je lahko čas shranjevanja med uporabo daljši v specifičnih pogojih, omenjenih v poglavju 6.3. Infuzijo je priporočljivo dati po infuzijski liniji, ki ima filter z nominalno velikostjo por 0,22 mikrometrov (nanaša se tudi na 0,2 mikrometrov).

Za pripravo in dajanje zdravila JEVANA ne uporabljajte infuzijskih vsebnikov iz PVC ali kompletov za infundiranje iz poliuretana.

Zdravilo JEVANA se ne sme mešati z nobenimi drugimi zdravili razen z omenjenimi.

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/676/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. marec 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 14. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

JEVTANA 60 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje kabazitaksela

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml koncentrata vsebuje 40 mg kabazitaksela.
Ena 1,5 ml viala s koncentratom vsebuje 60 mg kabazitaksela.

Viala s koncentratom (polnilni volumen: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) in viala z vehiklom (polnilni volumen: 5,67 ml), vsebujeta prepolnitev za nadomestitev izgube tekočine med pripravo. Po **prvotnem redčenju s CELOTNO količino priloženega vehikla** ta prepolnitev zagotavlja, da raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi
Viala s koncentratom: polisorbit 80 in citronska kislina;
Viala z vehiklom: 96 % etanola in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje.
1 viala z 1,5 ml koncentrata in 1 viala s 4,5 ml vehikla.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Viale za enkratno uporabo.

OPOZORILO: Zahtevano je redčenje v dveh korakih. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za intravensko uporabo (infundiranje) PO dokončnem redčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Glede roka uporabnosti redčene raztopine preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30°C.

Ne shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/676/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, zakaj niso vključeni podatki v Braillovi pisavi.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE S KONCENTRATOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

JEVTANA 60 mg sterilen koncentrat
kabazitaksel

2. POSTOPEK UPORABE

Redčite z CELOTNIM priloženim vehiklom .

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml
10 mg/ml po prvem redčenju.

6. DRUGI PODATKI

Raztopina za intravensko infundiranje po končnem redčenju (glejte navodilo za uporabo).
Vsebuje prepolnitev.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

VEHIKEL za zdravilo JEV TANA

2. POSTOPEK UPORABE

Za redčenje uporabite CELOTNO vsebino (glejte navodilo za uporabo).

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4,5 ml (96 % etanol in voda za injekcije)

6. DRUGI PODATKI

Viala vsebuje prepolnitev.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

JEVTANA 60 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje kabazitaksel

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo JEVTANA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo JEVTANA
3. Kako uporabljati zdravilo JEVTANA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila JEVTANA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo JEVTANA in za kaj ga uporabljamo

Vaše zdravilo se imenuje JEVTANA. Njegovo splošno ime je kabazitaksel. Zdravilo JEVTANA spada v skupino zdravil, imenovanih "taksani", ki se uporabljajo za zdravljenje raka.

Zdravilo JEVTANA se uporablja za zdravljenje raka prostate, ki je napredoval po zdravljenju z drugo kemoterapijo. Deluje tako, da prepreči rast in razmnoževanje celic.

Kot del zdravljenja boste vsak dan zaužili tudi kortikosteroidno zdravilo (prednizon ali prednizolon). Za informacije o tem drugem zdravilu se obrnite na svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo JEVTANA

Ne uporabljajte zdravila JEVTANA

- če ste alergični na kabazitaksel, druge taksane, ali polisorbat 80 ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate premalo belih krvnih celic (število nevtrofilcev manj kot ali enako $1.500/\text{mm}^3$),
- če imate hude motnje delovanja jeter,
- ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli cepivo proti rumeni mrzlici.

Če kaj od navedenega velja za vas, ne smete dobiti zdravila JEVTANA. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo JEVTANA.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred vsakim zdravljenjem z zdravilom JEVTANA boste morali opraviti preiskave krvi, s katerimi bo zdravnik preveril, ali imate dovolj krvnih celic ter zadostno delovanje jeter in ledvic, da lahko dobite zdravilo JEVTANA.

Zdravniku morate nemudoma povedati:

- če imate zvišano telesno temperaturo. Med zdravljenjem z zdravilom JEVTANA je verjetneje, da se vam število belih krvnih celic zmanjša. Zdravnik vam bo kontroliral kri in splošno stanje glede znakov okužbe. Morda vam bo dal druga zdravila za ohranitev števila krvnih celic. Osebam z majhnim številom krvnih celic se lahko pojavijo smrtno nevarne okužbe. Najzgodnejši znak okužbe je lahko zvišana telesna temperatura; če se vam pojavi, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.
- če ste kdaj imeli kakšne alergije. Med zdravljenjem z zdravilom JEVTANA se lahko pojavijo resne alergijske reakcije.
- če imate hudo ali dolgotrajno drisko, čutite slabost v želodcu ali bruhanje. Vse to lahko povzroči hudo dehidracijo. Zdravnik vas bo morda moral zdraviti.
- če imate občutek omrtvičenosti, mravljinčenja, pekoč občutek ali zmanjšan občutek v vaših rokah in nogah.
- imate krvavitev iz črevesa ali spremenjeno barvo blata ali bolečine v želodcu. Če so krvavitev ali bolečine hude, bo zdravnik končal vaše zdravljenje z zdravilom JEVTANA. Zdravilo JEVTANA namreč lahko poveča tveganje za krvavitve ali za nastanek predrtja (luknje) v steni črevesa.
- če imate težave z ledvicami.
- če se vam pojavi rumeno obarvanje kože in oči, temno obarvanje urina, huda navzea (slabost) ali bruhanje, ker je to lahko znak težav z jetri.
- če opazite kakršnokoli pomembno povečanje ali zmanjšanje dnevnega volumna urina.
- če imate kri v urinu.

Če kaj od naštetega velja za vas, morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika. Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek zdravila JEVTANA ali konča zdravljenje.

Druga zdravila in zdravilo JEVTANA

Obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera zdravila namreč lahko vplivajo na delovanje zdravila JEVTANA in zdravilo JEVTANA lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Med takšnimi zdravili so:

- ketokonazol, rifampicin (za okužbe),
- karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin (za napade krčev),
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (zeliščno zdravilo proti depresiji in drugim stanjem),
- statini (kot so simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin ali pravastatin) (za zniževanje ravnih holesterola v vaši krvi),
- valsartan (za povišan krvni tlak),
- repaglinid (za sladkorno bolezen).

Med zdravljenjem z zdravilom JEVTANA se pred kakršnimkoli cepljenjem posvetujte s svojim zdravnikom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravilo JEVTANA ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Če je vaša partnerka noseča ali bi lahko zanosila, med spolnimi odnosi uporabljajte kondom. Zdravilo JEVTANA se namreč lahko pojavi v semenu in lahko vpliva na plod. Priporočljivo je, da med

zdravljenjem in še 4 mesece po zdravljenju ne zaplodite otroka. Priporočljivo je tudi, da se pred zdravljenjem posvetujete o shranitvi semena, kajti zdravilo JEVTANA lahko vpliva na plodnost moškega.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem s tem zdravilom se vam lahko pojavi utrujenost ali omotica. Če se vam to zgodi, ne upravljajte vozil, strojev ali orodij, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo JEVTANA vsebuje etanol (alkohol)

To zdravilo vsebuje 573 mg alkohola (etanola) v eni viali vehikla. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 11 ml piva oziroma 5 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov. Če ste odvisnik od alkohola, imate bolezen jeter ali epilepsijo, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

3. Kako uporabljati zdravilo JEVTANA

Navodila za uporabo

Preden boste dobili zdravilo JEVTANA, boste dobili zdravila proti alergiji za zmanjšanje tveganja alergijskih reakcij.

- Zdravilo JEVTANA vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.
- Zdravilo JEVTANA je treba pred dajanjem pripraviti (redčiti). To navodilo vključuje praktične informacije za ravnanje z zdravilom JEVTANA in za njegovo dajanje, namenjene zdravnikom, medicinskim sestram in farmacevtom.
- Zdravilo JEVTANA boste dobili v kapalni (infuziji) v eno od ven (intravensko); dobili ga boste v bolnišnici, infuzija pa bo trajala približno eno uro.
- Kot del zdravljenja boste vsak dan zaužili tudi kortikosteroidno zdravilo (prednizon ali prednizolon).

Koliko zdravila boste dobili in kako pogosto

- Običajen odmerek je odvisen od telesne površine. Zdravnik bo izračunal vašo telesno površino v kvadratnih metrih (m²) in glede nanjo določil odmerek, ki ga morate dobiti.
- Po navadi boste dobili eno infuzijo enkrat na 3 tedne.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo o tem z vami pogovoril in vam bo pojasnil možna tveganja in koristi vašega zdravljenja.

Nemudoma obiščite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- zvišano telesno temperaturo (vročino). Ta je pogosta (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 ljudi).

- hudo izgubo telesnih tekočin (dehidracijo). Ta je pogosta (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 ljudi). Pojavi se lahko, če imate hudo ali dolgotrajno drisko, zvišano telesno temperaturo ali če bruhatе.
- hude bolečine v trebuhu ali bolečine v trebuhu, ki ne minejo. To se lahko pojavi, če imate predrtje v želodcu, požiralniku ali črevesu (gastrointestinalna perforacija). To lahko povzroči smrt.

Če kaj od naštetega velja za vas, morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika.

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 ljudi):

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) ali belih krvnih celic (ki so pomembne pri premagovanju okužb)
- zmanjšano število krvnih ploščic (kar se odraža kot povečano tveganje krvavitev)
- izguba apetita (neješčnost)
- prebavne težave, vključno s slabostjo v želodcu, bruhanjem, drisko ali zaprtjem
- bolečine v hrbtu
- kri v urinu
- utrujenost, šibkost ali pomanjkanje energije.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 ljudi):

- spremenjeno okušanje
- kratka sapa
- kašelj
- bolečine v trebuhu
- kratkotrajna izguba las in dlak (večinoma se njihova normalna rast obnovi)
- bolečine v sklepih
- okužba sečil
- pomanjkanje belih krvnih celic, povezano z zvišano telesno temperaturo in okužbo
- občutek omrtvičenosti, mravljinčenja, pekoč občutek ali zmanjšano zaznavanje v dlaneh in stopalih
- omotica
- glavobol
- znižanje ali zvišanje krvnega tlaka
- nelagodje v želodcu, zgaga ali spahovanje
- bolečine v trebuhu
- hemoroidi
- mišični spazem
- boleče ali pogosto uriniranje
- inkontinenca urina
- bolezen ledvic ali težave z ledvicami
- razjeda v ustih ali na ustnicah
- okužbe ali tveganje okužb
- visok sladkor v krvi
- nespečnost
- duševna zmedenost
- občutek tesnobe
- nenormalni občutki ali izguba zaznavanja ali bolečine v dlaneh in stopalih
- težave z ravnotežjem
- hitro ali neredno bitje srca
- krvni strdek v nogi ali v pljučih
- zardevanje

- bolečine v ustih ali žrelu
- krvavitev iz danke
- nelagodje, občutljivost, šibkost ali bolečina mišic
- otekanje stopal ali nog
- mrzlica
- bolezninohtov (spremenjena barva nohtov, nohti lahko odstopajo)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 ljudi):

- nizek kalij v krvi
- zvonjenje v ušesih
- občutek vroče kože
- pordelost kože
- vnetje sečnega mehurja, ki se lahko pojavi, če je bil mehur kdaj izpostavljen obsevalnemu zdravljenju (cistitis zaradi pojava pomnjenja obsevanja).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročati tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila JEVTANA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila JEVTANA ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na nalepki vial poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Ne shranjujte v hladilniku.

Informacije o shranjevanju in času za uporabo zdravila JEVTANA, ko je že razredčeno in pripravljeno za uporabo, so navedene v poglavju "Praktične informacije za zdravstveno osebje o pripravi, uporabi in ravnanju z zdravilom Jevtana".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo JEVTANA

Učinkovina je kabazitaksel. En mililiter koncentrata vsebuje 40 mg kabazitaksela. Ena viala koncentrata vsebuje 60 mg kabazitaksela.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so polisorbata 80 in citronska kislina v koncentratu ter 96 % etanol in voda za injekcije v vehiklu (glejte poglavje 2 »Zdravilo JEVTANA vsebuje alkohol«).

Opomba: Obe viali, viala s koncentratom JEVTANA 60 mg/1,5 ml (polnilni volumen: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) in viala z vehiklom (polnilni volumen: 5,67 ml), vsebujeta prepolnitev za nadomestitev izgube tekočine med pripravo. Po redčenju s **CELOTNO** količino spremljajočega vehikla ta prepolnitev zagotavlja, da raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela.

Izgled zdravila JEVTANA in vsebina pakiranja

Zdravilo JEVTANA sestavljata koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Koncentrat je bistra, rumena do rjavkastorumena oljnata raztopina.

Vehikel je bistra in brezbarvna raztopina.

Eno pakiranje zdravila JEVTANA vsebuje:

- Ena viala za enkratno uporabo iz bistrega stekla, zaprta s sivim gumijastim zamaškom, zapečatenim z aluminijem pokrovčkom s svetlozeleno plastično snemno zaporko, ki vsebuje 1,5 ml (nominalni volumen) koncentrata.
- Ena viala za enkratno uporabo iz bistrega stekla, zaprta s sivim gumijastim zamaškom, zapečatenim z aluminijem pokrovčkom zlate barve z brezbarvno plastično snemno zaporko, ki vsebuje 4,5 ml (nominalni volumen) vehikla.

Imetnik dovoljenja za promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.,
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Polska

sanofi-aventis 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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Navodilo je bilo revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

PRAKTIČNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE O PRIPRAVI, UPORABI IN RAVNANJU Z ZDRAVILOM JEVTANA 60 MG KONCENTRAT IN VEHIKEL ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE

Te informacije dopolnjujejo poglavji 3 in 5 navodila za uporabo.

Pomembno je, da pred pripravo raztopine za infundiranje preberete celotni opis tega postopka.

Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki se uporabljajo za redčenje.

Rok uporabnosti in posebna navodila za shranjevanje

Pakiranje koncentrata in vehikla zdravila JEVTANA 60 mg:

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Ne shranjujte v hladilniku.

Po odprtju:

Viali koncentrata in vehikla je treba uporabiti nemudoma. Če nista uporabljeni takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika. Z mikrobiološkega stališča je treba dvostopenjski postopek redčenja opraviti v nadzorovanih in aseptičnih pogojih (glejte "Previdnostni ukrepi za pripravo in uporabo", spodaj).

Po začetnem redčenju koncentrata JEVTANA 60 mg z celotno vsebino vial z vehiklom:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 1 uro na okoljski temperaturi.

Po končnem redčenju v vrečki/steklenici za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje je dokazana za 8 ur na temperaturi okolice (15°C - 30°C), vključno z 1-urnim časom infundiranja, in za 48 ur v hladilniku, vključno z 1-urnim časom infundiranja.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2°C do 8°C, razen če je redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Previdnostni ukrepi za pripravo in uporabo

Tako kot velja za druga zdravila proti raku, je tudi pri pripravi raztopin zdravila JEVTANA in ravnanju z njimi potrebna previdnost; uporabiti je treba pripomočke za zadrževanje, osebno zaščitno opremo (npr. rokavice) in upoštevati je treba postopke priprave.

Če pride zdravilo JEVTANA v katerikoli fazi ravnanja z njim v stik s kožo, je treba kožo takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo je treba nemudoma in temeljito umiti z vodo.

Zdravilo JEVTANA sme pripravljati in dajati le osebje, usposobljeno za ravnanje s citotoksičnimi zdravili. Noseče članice osebja ne smejo ravnati z njim.

Preden koncentrat za raztopino za infundiranje dodate raztopinam za infundiranje, ga morate vedno razredčiti s **celotnim** priloženim vehiklom.

Koraka za pripravo

Pred mešanjem in redčenjem zdravila skrbno in **V CELOTI** preberite to poglavje. Zdravilo JEVTANA morate pred uporabo redčiti **DVAKRAT**. Upoštevajte spodnja navodila za pripravo.

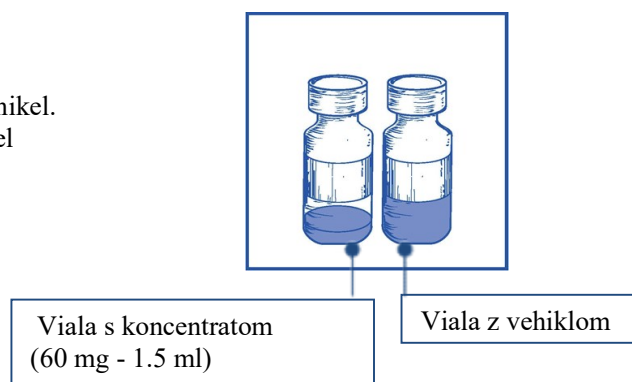
Opomba: Obe viali, viala s koncentratom JEVTANA 60 mg/1,5 ml (polnilni volumen: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) in viala z vehiklom (polnilni volumen: 5,67 ml), vsebujeta prepolnitev za nadomestitev izgube tekočine med pripravo. Po redčenju s **CELOTNO** količino spremljajočega vehikla ta prepolnitev zagotavlja, da raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela.

Za pripravo raztopine za infundiranje je treba naslednji dvostopenjski postopek redčenja opraviti aseptično.

1. korak: Začetno redčenje koncentrata za raztopino za infundiranje s priloženim vehiklom.

Korak_1.1

Preglejte vialo koncentrata in priloženi vehikel. Raztopina v viali s koncentratom in vehikel morata biti bistra.



Korak_1.2

Uporabite brizgo z nameščeno iglo in aseptično izlecite **celotno** količino priloženega vehikla iz viale tako, da vialo delno obrnete.

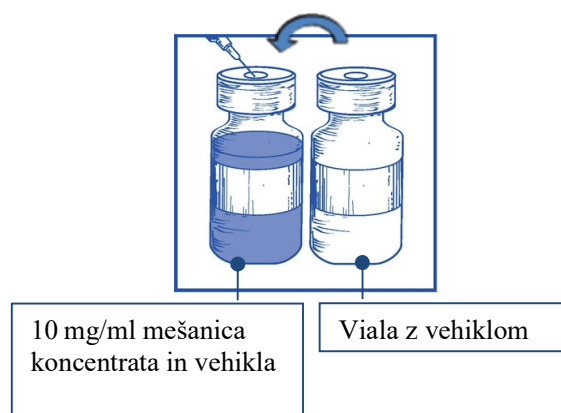


Korak 1.3

Injicirajte **celotno** vsebino v ustrezno vialo s koncentratom.

Da bo med brizganjem vehikla čim manj penjenja, usmerite iglo v notranjo steno viale z raztopino koncentrata in injicirajte počasi.

Po pripravi nastala raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela



Korak 1.4

Odstranite brizgo in iglo in previdno ročno premešajte tako, da vialo večkrat obrnete, dokler ne dobite bistre in homogene raztopine. To lahko traja približno 45 sekund.



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Korak 1.5

To raztopino pustite, naj stoji približno 5 minut, nato preverite, da je homogena in bistra.

Normalno je, da pena ostane tudi še po tem času.



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Nastala mešanica koncentrata in vehikla vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela (vsaj 6 ml uporabne količine). Naslednje redčenje je treba opraviti takoj (v teku 1 ure), kot je podrobno opisano v koraku 2.

Za dajanje predpisanega odmerka je lahko potrebna več kot ena viala mešanice koncentrata in vehikla.

Korak 2: Drugo (končno) redčenje za infuzijo

Korak 2.1

Z graduirano brizgo, ki ima nameščeno iglo, aseptično izvlecite potrebno količino mešanice koncentrata in vehikla (10 mg/ml kabazitaksela). Primer: odmerek 45 mg zdravila JEVIANA bi zahteval 4,5 ml mešanice koncentrata in vehikla, pripravljene v koraku 1.

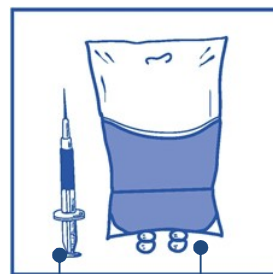
Ker je lahko po pripravi, opisani v koraku 1, na steni viala z raztopino prisotna pena, je bolje, da pri izvleku namestite iglo brizge na sredino.



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Korak 2.2

Injicirajte v sterilen vsebnik brez PVC, v katerem je 5 % raztopina glukoze ali 0,9 % raztopina natrijevega klorida za infundiranje. Koncentracija raztopine za infundiranje mora biti med 0,10 mg/ml in 0,26 mg/ml.

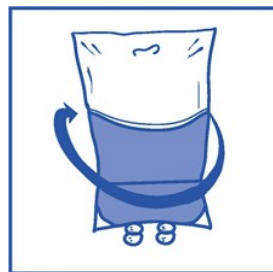


Zahtevana količina
mešanice koncentata in
vehikla

5 % raztopina glukoze
ali 0,9 % raztopina
natrijevega klorida za
infundiranje

Korak 2.3

Odstranite brizgo in vsebino vrečke ali steklenice za infundiranje ročno premešajte z obračanjem sem in tja.



Korak 2.4

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba nastalo raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati. Ker je raztopina za infundiranje prenasočena, lahko sčasoma kristalizira. V takšnem primeru raztopine ne smete uporabiti, ampak jo morate zavreči.



Raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Vendar pa je lahko čas shranjevanja med uporabo daljši v specifičnih pogojih, omenjenih v poglavju **Rok uporabnosti in posebna navodila za shranjevanje**, zgoraj.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Način uporabe

Zdravilo JEV TANA se daje v 1-urni infuziji.

Infuzijo je priporočljivo dati po infuzijski liniji, ki ima filter z nominalno velikostjo por 0,22 mikrometrov (nanaša se tudi na 0,2 mikrometrov).

Infuzijskih vsebnikov iz PVC ali kompletov za infundiranje iz poliuretana se ne sme uporabljati za pripravo in dajanje raztopine za infundiranje.