

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

J EVTANA 60 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs koncentrāta satur 40 mg kabazitaksela (*cabazitaxelum*).

Viens flakons ar 1,5 ml (nominālais tilpums) koncentrāta satur 60 mg kabazitaksela (*cabazitaxelum*).
Pēc sākotnējās atšķaidīšanas ar visu šķīdinātāja tilpumu viens ml šķīduma satur 10 mg kabazitaksela.

Piezīme: gan J EVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrāta flakonā (pildījuma tilpums: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml), gan šķīdinātāja flakonā (pildījuma tilpums: 5,67 ml) ir vairāk šķīduma, lai kompensētu tā zudumu sagatavošanas laikā. Šis liekais daudzums nodrošina, ka pēc atšķaidīšanas ar VISU pievienotā šķīdinātāja daudzumu šķīdums satur 10 mg/ml kabazitaksela.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens šķīdinātāja flakons satur 573,3 mg 96% etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs dzeltens līdz brūngandzeltens eļļains šķīdums.

Šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

J EVTANA lietošana kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēta metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja iepriekš lietota docetakselu saturoša ķīmijterapijas shēma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

J EVTANA drīkst lietot tikai nodaļās, kas specializējās citotoksisku līdzekļu ievadīšanā, un to drīkst ievadīt tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Tā lietošanas laikā jābūt pieejamām telpām un iekārtām nopietnu paaugstinātas jutības reakciju, piemēram, hipotensijas un bronhu spazmu, terapijai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Premedikācija

Lai mazinātu paaugstinātas jutības risku un smaguma pakāpi, vismaz 30 minūtes pirms katras J EVTANA ievadīšanas reizes ieteicama premedikācija ar šādām intravenozām zālēm:

- antihistamīna līdzekļi (5 mg dekslorfeniramīna vai 25 mg difenhidramīna, vai līdzvērtīgu līdzekli),
- kortikosteroīdi (8 mg deksametazona vai līdzvērtīgu zāļu) un
- H2 receptoru antagonisti (ranitidīns vai līdzvērtīgas zāles) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicama profilakse ar pretvemšanas līdzekļiem, un tos pēc vajadzības var lietot perorāli vai intravenozi.

Visā terapijas laikā jānodrošina adekvāta pacienta hidratācija, lai novērstu terapijas komplikācijas, piemēram, nieru mazspēju.

Devas

Ieteicamā JEVANA deva ir 25 mg/m², ko ievada 1 stundu ilgās intravenozās infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, kombinācijā ar 10 mg perorāla prednizona vai prednizolona vienu reizi dienā, kas jālieto visu JEVANA terapijas laiku.

Devas pielāgošana

Ja pacientam rodas tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības (informāciju par smaguma pakāpi skatīt vispārējos blakusparādību terminoloģijas kritērijos [*Common Terminology Criteria for Adverse Effects* - CTCAE 4.0]), deva ir jāpielāgo.

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana, ja pacientiem kabazitaksela lietošanas laikā radušās blakusparādības

Nevēlamā blakusparādība	Devas pielāgošana
Ilgstoša ≥3. pakāpes neitropēnija (ilgāk par 1 nedēļu), neraugoties uz atbilstošu terapiju, tai skaitā ar G-KSF	Terapiju atliek, līdz neitrofilo leukocītu skaits ir >1500 šūnas/mm ³ , tad samazina kabazitaksela devu no 25 mg/m ² līdz 20 mg/m ²
Febriļa neitropēnija vai neitropēniska infekcija	Terapiju turpina tikai tad, ja blakusparādība mazinājusies vai izzudusi un ja neitrofilo leukocītu skaits ir >1500 šūnas/mm ³ , un kabazitaksela devu mazina no 25 mg/m ² līdz 20 mg/m ²
≥3. pakāpes caureja vai pastāvīga caureja, neraugoties uz atbilstošu terapiju, tai skaitā šķidruma un elektrolītu aizstājterapiju	Terapiju atliek, līdz blakusparādība mazinājusies vai izzudusi, tad samazina kabazitaksela devu no 25 mg/m ² līdz 20 mg/m ²
≥2. pakāpes perifēra neiropātija	Terapiju atliek, līdz blakusparādība mazinājusies, tad samazina kabazitaksela devu no 25 mg/m ² līdz 20 mg/m ²

Ja pacientiem kāda no šīm reakcijām turpinās, lietojot 20 mg/m² devu, jāapsver turpmāka devas samazināšana līdz 15 mg/m² vai JEVANA lietošanas pārtraukšana. Datu par pacientiem, kas lieto devu līdz 20 mg/m², ir maz.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Kabazitaksels tiek intensīvi metabolizēts aknās. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 1 līdz ≤ 1,5 x virs normas augšējās robežas (NAR) vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis > 1,5 x virs NAR) kabazitaksela deva jāsamazina līdz 20 mg/m². Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem kabazitaksels jālieto piesardzīgi, rūpīgi kontrolējot drošumu.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 1,5 līdz ≤ 3,0 x virs NAR) maksimālā panesamā deva (MPD) bija 15 mg/m². Ja paredzēts ārstēt pacientu ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kabazitaksela deva nedrīkst pārsniegt 15 mg/m², lai gan dati par šādas devas efektivitāti ir ierobežoti.

Kabazitakselu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 3 x virs NAR) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Kabazitaksela izvadīšana caur nierēm ir minimāla. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuru dēļ nav nepieciešama hemodialīze, deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrensu (KL_{KR}) < 15 ml/min/1,73 m²) šī stāvokļa un ierobežotā pieejamo datu apjoma dēļ terapijas laikā jāievēro piesardzība, un viņi rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem īpaša kabazitaksela devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt arī 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Jāizvairās lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji vai spēcīgi inhibitori. Tomēr, ja pacientam vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A4 inhibitors, jāapsver kabazitaksela devas samazināšana par 25% (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pediatrikālā populācija

JEVTANA nav piemērots lietošanai pediatrikālajā populācijā.

JEVTANA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

JEVTANA paredzēts intravenozai lietošanai.

Norādījumus par šo zāļu sagatavošanu pirms lietošanas un ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Nedrīkst izmantot PVH infūziju maisus un poliuretāna infūziju sistēmas.

JEVTANA nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret kabazitakselu, citiem taksāniem, polisorbātu 80 vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Neitrofilo leikocītu skaits mazāks par 1500/mm³.
- Smagi aknu darbības traucējumi (kopējā bilirubīna līmenis >3 x virs NAR).
- Vienlaicīga vakcinācija ar dzeltenā drudža vakcīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pirms sākt kabazitaksela infūziju, visiem pacientiem jāveic premedikācija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas paaugstinātas jutības reakcijas, īpaši pirmās un otrās infūzijas laikā. Paaugstinātas jutības reakcijas var rasties dažu minūšu laikā pēc kabazitaksela infūzijas sākuma, tādēļ jābūt pieejamām telpām un aprīkojumam hipotensijas un bronhu spazmu terapijai. Var rasties smagas reakcijas, un tās var izpausties ar ģeneralizētiem izsitumiem/eritēmu, hipotensiju un bronhu spazmām. Smagu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā nekavējoties jāpārtrauc kabazitaksela ievadīšana un jāsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kuriem rodas paaugstinātas jutības reakcija, ārstēšana ar JEVTANA jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kaulu smadzeņu nomākums

Kaulu smadzeņu nomākuma iespējamās izpausmes ir neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija vai pancitopēnija (skatīt tālāk 4.4. apakšpunktā, "Neitropēnijas risks" un "Anēmija").

Neitropēnijas risks

Lai samazinātu neitropēnijas komplikāciju (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas) risku vai ārstētu tās, ar kabazitakselu ārstētiem pacientiem profilaktiski var ievadīt G-KSF atbilstoši Amerikas Klīnisko onkologu biedrības (ASCO) un/vai aktuālām klīniskās vadlīnijām. Primārā profilakse ar G-KSF jāapsver pacientiem ar klīniskiem paaugstināta riska faktoriem (vecums >65 gadi, slikts funkcionālais stāvoklis, agrāk bijušas febrilas neitropēnijas epizodes, plaša iepriekš saņemtā starojuma zona, slikts barojums vai citas nopietnas blakusslimības), kas rada noslieci uz pastiprinātu ilgstošas neitropēnijas komplikāciju rašanos. Pierādīts, ka G-KSF lietošana mazina neitropēnijas sastopamību un smaguma pakāpi.

Neitropēnija ir biežākā kabazitaksela blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Absolūti nepieciešama pilnas asins ainas kontrole katru nedēļu 1. cikla laikā un turpmāk pirms katra terapija cikla, lai nepieciešamības gadījumā varētu pielāgot zāļu devu.

Tad, ja neraugoties uz atbilstošu terapiju, pacientam ir febrila neitropēnija vai ilgstoša neitropēnija, zāļu deva jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atsākt terapiju drīkst tikai tad, ja neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz $\geq 1500/\text{mm}^3$ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes agrīnas izpausmes var būt sāpes vēderā un jutīgums, drudzis, ilgstošs aizcietējums, caureja ar neitropēniju vai bez tās. Šo simptomu gadījumā nekavējoties jāveic izmeklēšana un jānozīmē ārstēšana. Var būt nepieciešama kabazitaksela terapijas atlikšana vai pārtraukšana.

Slikta dūša, vemšanas, caurejas un dehidratācijas risks

Ja pacientiem pēc kabazitaksela ievadīšanas rodas caureja, to var ārstēt ar parasti lietotajiem līdzekļiem pret caureju. Jāveic atbilstošas procedūras pacientu rehidratēšanai. Pacientiem, kuriem iepriekš veikta vēdera dobuma un mazā iegurņa staru terapija, caureja var rasties biežāk. Dehidratācija biežāk rodas pacientiem no 65 gadu vecuma. Jāveic atbilstošas procedūras pacientu rehidratēšanai un elektrolītu, sevišķi kālija, līmeņa kontrolei un korekcijai serumā. Ja radusies ≥ 3 . pakāpes caureja, var būt nepieciešama terapijas atlikšana vai devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientiem rodas slikta dūša vai vemšana, to var ārstēt ar parasti lietotajiem pretvemšanas līdzekļiem.

Nopietnu kuņģa-zarnu trakta reakciju risks

Pacientiem, kuri ārstēti ar kabazitakselu, ziņots par kuņģa-zarnu trakta (KZT) asiņošanu un perforāciju, ileusu, kolītu, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstējot pacientus, kuriem ir augstāks kuņģa-zarnu trakta komplikāciju risks – pacienti ar neitropēniju, gadus vecāki cilvēki, vienlaicīga NPL, antiagregantu vai antikoagulantu lietošana un pacienti, kuriem anamnēzē ir iegurņa staru terapija vai kuņģa-zarnu trakta slimība, piemēram, čūla un KZT asiņošana, ieteicama piesardzība.

Perifēra neiropātija

Pacientiem, kuri saņem kabazitakselu, novēroti perifēras neiropātijas, perifēras sensoras neiropātijas (piemēram, parestēzijas, dizestēzijas) un perifēras motoras neiropātijas gadījumi. Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar kabazitakselu, jāiesaka informēt ārstu, ja rodas tādi neiropātijas simptomi kā sāpes, dedzināšanas, durstīšanas sajūta, notirpums vai vājums, un tikai tad turpināt ārstēšanu. Ārstiem pirms katra terapijas cikla jānovērtē, vai pacientam nav radusies vai pastiprinājusies neiropātija. Ārstēšana jāatliek, līdz simptomi mazinājušies. Ja saglabājas ≥ 2 . pakāpes perifēra neiropātija, kabazitaksela deva jāsamazina no $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ līdz $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anēmija

Pacientiem, kuri saņem kabazitakselu, novērota anēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Hemoglobīns un hematokrīts jāpārbauda pirms ārstēšanas ar kabazitakselu un tad, ja pacientam ir anēmijas vai asins zuduma simptomi vai pazīmes. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem hemoglobīns ir $< 10 \text{ g}/\text{dl}$, un klīnisku indikāciju gadījumā jāveic atbilstoši pasākumi.

Nieru mazspējas risks

Saņemti ziņojumi par nieru darbības traucējumiem, kas saistīti ar sepsi, smagu dehidratāciju pēc caurejas, vemšanas un obstruktīvas uropātijas. Novēroti nieru mazspējas gadījumi, tai skaitā ar letālu iznākumu. Nieru mazspējas gadījumā jāveic atbilstoši pasākumi, lai atklātu tās cēloni un veiktu intensīvu tās terapiju.

Visā kabazitaksela terapijas laikā jānodrošina adekvāta hidratācija. Pacientam jāiesaka nekavējoties ziņot par jebkādam nozīmīgām urīna dienas tilpuma izmaiņām. Pirms terapijas uzsākšanas, katrā asins ainas noteikšanas reizē un tad, ja pacients ziņo par urīna daudzuma pārmaiņām, jānosaka kreatinīna līmenis serumā. Kabazitaksela terapija jāpārtrauc, ja pacientam jebkādā veidā ir pasliktinājusies nieru darbība un radusies ≥ 3 . pakāpes nieru mazspēja atbilstoši CTCAE 4.0 kritērijiem.

Elpošanas sistēmas traucējumi

Ir ziņots par intersticiālu pneimoniju un/vai pneimonītu, arī intersticiālu plaušu slimību. Šīs patoloģijas var būt saistītas ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja attīstās jauni vai pastiprinās jau esoši ar plaušām saistītie simptomi, pacients rūpīgi jānovēro, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Kamēr nav noteikta diagnoze, ārstēšanu ar kabazitakselu ieteicams pārtraukt. Stāvokļa uzlabošanai var palīdzēt agrīna uzturošu pasākumu sākšana. Rūpīgi jāvērtē kabazitaksela terapijas atsākšanas sniegtais ieguvums.

Sirds aritmiju risks

Ziņots par aritmijām, visbiežāk par tahikardiju un priekškambaru mirgošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadu vecuma) ar lielāku varbūtību var rasties noteiktas blakusparādības, tai skaitā neitropēnija un febrila neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ārstēšana ar JEV TANA ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis $> 3,0 \times$ virs NAR; skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 1 līdz $\leq 1,5 \times$ virs NAR vai AsAT līmeni $> 1,5 \times$ virs NAR) ir jāsamazina deva (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, jo tie var paaugstināt kabazitaksela koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgu CYP3A inhibitoru, jāapsver rūpīga toksiskās ietekmes kontrole un kabazitaksela devas samazināšana (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inducētājiem, jo tie var pazemināt kabazitaksela koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Katrs šo zāļu šķīdinātāja flakons satur 573 mg etilspirta. Vienā šo zāļu devā esošais etilspirta daudzums atbilst mazāk nekā 11 ml alus vai 5 ml vīna. Šajās zālēs esošajam nelielajam etilspirta daudzumam nav nekādas pamanāmas iedarbības. Tomēr īpaša piesardzība jāievēro paaugstināta riska grupu pacientiem, piemēram, pacientiem ar aknu slimību, epilepsiju vai alkoholismu anamnēzē.

Kontracepcija

Vīriešiem kabazitaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jālieto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro pētījumos pierādīts, ka kabazitaksela metabolisms notiek galvenokārt ar CYP3A palīdzību (80-90%) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP3A inhibitori

Spēcīga CYP3A inhibitora ketokonazola (400 mg vienu reizi dienā) atkārtota lietošana samazināja kabazitaksela klīrensu par 20%, kas atbilst AUC pieaugumam par 25%. Tādēļ jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, vorikonazolu), jo var paaugstināties kabazitaksela koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vidēji spēcīga CYP3A inhibitora aprepitanta vienlaicīga lietošana neietekmēja kabazitaksela klīrensu.

CYP3A inducētāji

Spēcīga CYP3A inducētāja rifampīna (600 mg reizi dienā) atkārtota lietošana palielināja kabazitaksela klirensu par 21%, kas atbilst AUC samazinājumam par 17%.

Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, ar fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampīnu, rifabutinū, rifapentīnu, fenobarbitālu), jo var pazemināties kabazitaksela koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Bez tam pacientiem jāatturas arī no asinszāles preparātu lietošanas.

OATP1B1

Kabazitaksels *in vitro* inhibē organisko anjonu transporta proteīnu polipeptīdus OATP1B1.

Mijiedarbības ar OATP1B1 substrātiem (piemēram, statīniem, valsartānu vai repaglinīdu) risks ir iespējams, īpaši infūzijas laikā (1 stunda) un līdz 20 minūtēm pēc tās beigām. Pirms OATP1B1 substrātu ievadīšanas pirms infūzijas nepieciešams vismaz 12 stundu ilgs starplaiks, bet pēc infūzijas beigām nepieciešams vismaz trīs stundas ilgs starplaiks.

Vakcinācija

Dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu lietošana pacientiem, kuru imūnās sistēmas darbību nomākuši ķīmijterapijas līdzekļi, var izraisīt nopietnu vai letālu infekciju. Pacientiem, kuri saņem kabazitakselu, jāizvairās no vakcinācijas ar dzīvu novājinātu vakcīnu. Šādiem pacientiem drīkst ievadīt nogalinātas vai inaktivētas vakcīnas; taču atbildes reakcija pret šādām vakcīnām var būt samazināta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija

Kabazitaksela radītā genotoksicitātes riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) vīriešiem kabazitaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Informācijas par kabazitaksela lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot zāles mātei toksiskās devās, novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu) un atklāts, ka kabazitaksels šķērso placentāro barjeru (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iedarbojoties uz grūtnieci, tāpat kā citi citotoksiskie līdzekļi, arī kabazitaksels var kaitēt auglim.

Kabazitaksela lietošana sievietēm nav indicēta.

Barošana ar krūti

Pieejamā informācija par farmakokinētiskām īpašībām dzīvniekiem liecina, ka kabazitaksels un tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem kabazitaksels ietekmēja žurku un suņu tēviņu reproduktīvo sistēmu, taču tam nebija funkcionālas ietekmes uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Taču, ievērojot taksānu grupas līdzekļu farmakoloģisko aktivitāti, to iespējamo genotoksisko iedarbību ar aneigēna mehānisma starpniecību un dažu šīs grupas savienojumu ietekmi uz fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem, nevar izslēgt ietekmi uz vīriešu auglību cilvēkam.

Vīriešiem, kuri ārstēti ar kabazitakselu, pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kabazitaksels mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt nogurumu un reiboni. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, ja terapijas laikā viņiem rodas šādas blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

JEVTANA drošums kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu tika vērtēts 3 randomizētos, nemaskētos, kontrolētos pētījumos (TROPIC, PROSELICA un CARD), kuros piedalījās pavisam 1092 pacienti ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, kas tika ārstēti ar kabazitakselu pa 25 mg/m² vienu reizi ik pēc 3 nedēļām. Pacientu saņemto kabazitaksela kursu skaita mediāna bija 6-7 cikli.

Šo 3 klīnisko pētījumu apvienotā analizē konstatēto nevēlamo blakusparādību sastopamībaorādīta turpmāk tabulas veidā.

Visbiežāk sastopamās jebkādas smaguma pakāpes blakusparādības bija anēmija (99,0 %), leikopēnija (93,0 %), neitropēnija (87,9 %), trombocitopēnija (41,1 %), caureja (42,1 %), nogurums (25,0 %) un astēnija (15,4 %). Visbiežāk sastopamās ≥ 3 . pakāpes blakusparādības, kas radās vismaz 5 % pacientu, bija neitropēnija (73,1 %), leikopēnija (59,5 %), anēmija (12,0 %), febrila neitropēnija (8,0 %) un caureja (4,7 %).

Visos 3 pētījumos kabazitakselu lietojošiem pacientiem bija līdzīga tādu blakusparādību sastopamība (18,3 % pētījumā TROPIC, 19,5 % pētījumā PROSELICA un 19,8 % pētījumā CARD), kuru dēļ tika pārtraukta terapija. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($> 0,1$ %), kuru dēļ tika pārtraukta kabazitaksela lietošana, bija hematūrija, nogurums un neitropēnija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā norādītas blakusparādības, grupējot tās pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Blakusparādību intensitāte noteikta atbilstoši CTCAE 4.0 (≥ 3 . pakāpe = $P \geq 3$). Biežums attiecas uz visu pakāpju blakusparādības rašanās biežumu un iedalīts grupās šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Blakusparādības un hematoloģiskie traucējumi, par kuriem ziņots kabazitaksela un prednizona vai prednizolona kombinētas terapijas laikā, dati no apvienotās analīzes (n = 1092)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visas smaguma pakāpes n (%)			≥ 3 . pakāpe n (%)
		Ļoti bieži	Bieži	Retāk	
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija/sepse*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septisks šoks			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepse		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulīts			8 (0,7)	3 (0,3)
	Urīnceļu infekcija		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripa		22 (2,0)		0
	Cistīts		22 (2,0)		2 (0,2)
	Augšējo elpceļu infekcija		23 (2,1)		0
	<i>Herpes zoster</i>		14 (1,3)		0
	Kandidoze		11 (1,0)		1 (<0,1)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija ^a	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anēmija ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leikopēnija ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopēnija ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febrila neitropēnija		87 (8,0)		87 (8,0)
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība			7 (0,6)	0

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visas smaguma pakāpes n (%)			≥3. pakāpe n (%)
		Ļoti bieži	Bieži	Retāk	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehidratācija		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglikēmija		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipokaliēmija			8 (0,7)	2 (0,2)
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs		45 (4,1)		0
	Trauksme		13 (1,2)		0
	Apjukuma stāvoklis		12 (1,1)		2 (0,2)
Nervu sistēmas traucējumi	Disgeizija		64 (5,9)		0
	Garšas sajūtas traucējumi		56 (5,1)		0
	Perifēra neiropātija		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifēra sensora neiropātija		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropātija			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestēzija		46 (4,2)		0
	Hipoestēzija		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Reibonis		63 (5,8)		0
	Galvassāpes		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letarģija		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Išiass			9 (0,8)	1 (<0,1)
Acu bojājumi	Konjunktivīts		11 (1,0)		0
	Pastiprināta asarošana		22 (2,0)		0
Ausu un labirinta bojājumi	Troksnis ausīs			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Sirds funkcijas traucējumi*	Priekškambaru mirgošana		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahikardija		11 (1,0)		1 (<0,1)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija		38 (3,5)		5 (0,5)
	Dziļo vēnu tromboze		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensija		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatiska hipotensija			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Karstuma viļņi		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Pietvīkums			9 (0,8)	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Elpas trūkums		97 (8,9)		9 (0,8)
	Klepus		79 (7,2)		0
	Sāpes mutes dobumā un rīklē		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pneimoniya		26 (2,4)		16 (1,5)
	Plaušu embolija		30 (2,7)		23 (2,1)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	460 (42,1)			51 (4,7)
	Slikta dūša	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vemšana	207 (19,0)			14 (1,3)
	Aizcietējums	202 (18,5)			8 (0,7)
	Sāpes vēderā		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsija		53 (4,9)		0
	Sāpes vēdera augšdaļā		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Hemoroīdi		22 (2,0)		0
	Gastroezofageālā atvīļņa slimība		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Asiņošana no taisnās zarnas		14 (1,3)		4 (0,4)
	Sausa mute		19 (1,7)		2 (0,2)
	Vēdera uzpūšanās		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Stomatīts		46 (4,2)		2 (0,2)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visas smaguma pakāpes n (%)			≥3. pakāpe n (%)
		Ļoti bieži	Bieži	Retāk	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ileuss*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrīts			10 (0,9)	0
	Kolīts*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Kuņģa-zarnu trakta perforācija			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana			2 (0,2)	1 (<0,1)
	Alopēcija		80 (7,3)		0
	Sausa āda		23 (2,1)		0
	Eritēma			8 (0,7)	0
	Nagu bojājumi		18 (1,6)		0
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralģija		88 (8,1)		9 (0,8)
	Sāpes ekstremitātē		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskuļa spazmas		51 (4,7)		0
	Mialģija		40 (3,7)		2 (0,2)
	Krūškurvja skeleta-muskuļu sāpes		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskuļu vājums		31 (2,8)		1 (0,2)
	Sāpes sānos		17 (1,6)		5 (0,5)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Akūta nieru mazspēja		21 (1,9)		14 (1,3)
	Nieru mazspēja			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dizūrija		52 (4,8)		0
	Nieru kolika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematūrija	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakiūrija		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefroze		25 (2,3)		13 (1,2)
	Urīna aizture		36 (3,3)		4 (0,4)
	Urīna nesaturēšana		22 (2,0)		0
	Urīnizvadkanāla nosprostojums			8 (0,7)	6 (0,5)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Sāpes iegurnī		20 (1,8)		5 (0,5)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astēnija	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pireksija		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifēra tūska		96 (8,8)		2 (0,2)
	Ģlotādas iekaisums		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Sāpes		36 (3,3)		7 (0,6)
	Sāpes krūtīs		11 (1,0)		2 (0,2)
	Tūska			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Drebuļi		12 (1,1)		0
	Vājums		21 (1,9)		0
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		81 (7,4)		0
	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Paaugstināts transamināžu līmenis			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a pamatojoties uz laboratoriskiem izmeklējumiem.

* detalizētu aprakstu skatīt zemāk.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Neitropēnija un ar to saistītie klīniskie notikumi

Pierādīts, ka G-KSF lietošana samazina neitropēnijas sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz laboratoriskiem datiem, ≥ 3 . pakāpes neitropēnijas sastopamība atkarībā no G-KSF lietošanas mainījās diapazonā no 44,7 % līdz 76,7 %, un vismazākā sastopamība tika novērota profilaktiskas G-KSF lietošanas gadījumā. Līdzīgi arī ≥ 3 . pakāpes neitropēnijas sastopamība svārstījās diapazonā no 3,2 % līdz 8,6%.

Neitropēnijas komplikācijas (tai skaitā febrila neitropēnija, neitropēniska infekcija/sepse un neitropēnisks kolīts), kuru rezultātā dažos gadījumos iestājās letāls iznākums, tika novērotas 4,0 % pacientu, kam tika lietota primāra G-KSF profilakse, un 12,8 % pacientu bez profilakses.

Sirds funkcijas traucējumi un aritmijas

Apvienotā analīzē sirds funkcijas traucējumi tika novēroti 5,5 % pacientu, un 1,1 % šo pacientu bija ≥ 3 . pakāpes aritmija. Tahikardijas sastopamība, lietojot kabazitakselu, bija 1,0 %, un to vidū $< 0,1$ % gadījumu bija ≥ 3 . pakāpes. Priekškambaru mirgošanas sastopamība bija 1,3 %. Sirds mazspēja tika novērota 2 pacientiem (0,2 %), un vienā gadījumā tās dēļ iestājās letāls iznākums. Letāla kambaru fibrilācija tika novērota 1 pacientam (0,3 %) un sirdsdarbības apstāšanās – 3 pacientiem (0,5 %). Pēc pētnieka domām neviens gadījums nebija saistīts ar kabazitaksela lietošanu.

Hematūrija

Apvienotā analīzē jebkādas pakāpes hematūrijas sastopamība, kabazitakselu lietojot 25 mg/m² devā, bija 18,8 % (skatīt 5.1. apakšpunktu). Citi iespējamie cēloņi, piemēram, slimības progresēšana, instrumentu lietošana, infekcija vai antikoagulanta/NPL/acetilsalicilskābes lietošana, pēc dokumentēšanas tika atklāti pusē gadījumu.

Cita veida patoloģija laboratoriskos izmeklējumos

Apvienotā analīzē ≥ 3 . pakāpes anēmijas, paaugstināta ASAT, ALAT un bilirubīna līmeņa sastopamība, pamatojoties uz laboratorisko izmeklējumu rezultātiem, bija attiecīgi 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % un 0,5 %.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Novērots kolīts (tajā skaitā enterokolīts un neitropēnisks enterokolīts) un gastrīts. Ziņots arī par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, kuņģa-zarnu trakta perforāciju un ileusu (zarnu nosprostojumu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi

Ir ziņots par intersticiālas pneimonijas / pneimonīta un intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, kas dažkārt bija letāli. Šādu gadījumu biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem, skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk ziņots par cisītu, kas saistīts ar starojuma atmiņas fenomenu, tai skaitā par hemorāģisku cisītu.

Pediātriskā populācija

Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

No 1092 pacientiem, kas priekšdziedzera vēža pētījumā saņēma terapiju ar kabazitakselu 25 mg/m² devā, 755 pacienti bija vecumā no 65 gadiem, tostarp 238 pacienti bija vecāki par 75 gadiem.

Pacientiem no 65 gadu vecuma ar $\geq 5\%$ lielāku sastopamību nekā gados jaunākiem pacientiem tika novērotas šādas nehematoloģiskas blakusparādības: nogurums (attiecīgi 33,5 % un 23,7 %), astēnija (23,7 % un 14,2 %), aizcietējums (20,4 % un 14,2 %) un elpas trūkums (10,3 % un 5,6 %). Pacientiem no 65 gadu vecuma salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem par $\geq 5\%$ lielāka bija arī neitropēnijas (attiecīgi 90,9 % un 81,2 %) un trombocitopēnijas (48,8 % un 36,1 %) sastopamība. Lielākā atšķirība starp sastopamību abās vecuma grupās tika novērota attiecībā uz ≥ 3 . pakāpes neitropēniju un febrilu neitropēniju (to sastopamība pacientiem vecumā no 65 gadiem bija attiecīgi par 14 % un 4 % lielāka nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kabazitaksela antidots nav zināms. Pārdozēšanas sagaidāmās komplikācijas būs pastiprinātas blakusparādības, piemēram, kaulu smadzeņu nomākums un kuņģa un zarnu trakta traucējumi. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāuzturas specializētā palātā un viņš rūpīgi jānovēro. Pēc pārdozēšanas atklāšanas pacientam pēc iespējas ātrāk ir jāsaņem G-KSF. Jāveic citi atbilstoši simptomātiski pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvēža līdzekļi, taksāni, ATĶ kods: L01CD04

Darbības mehānisms

Kabazitaksels ir pretvēža līdzeklis, kas darbojas, ietekmējot šūnas mikrocaurulīšu tīklu. Kabazitaksels piesaistās pie tubulīna un veicina tubulīna organizēšanos mikrocaurulītēs, vienlaicīgi nomācot to dezorganizāciju. Šādi mikrocaurulītes tiek stabilizētas, tādēļ tiek nomākta šūnas darbība mitozē un starpfāzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kabazitakselam pierādīta plaša spektra pretaudzēju aktivitāte pret progresējušiem cilvēka audzējiem, kas implantēti pelēm. Kabazitaksels ir aktīvs pret docetakselu jutīgos audzējos. Bez tam kabazitakselam pierādīta aktivitāte audzēju modeļos, kas bijuši nejutīgi pret ķīmijterapiju ar docetakselu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

JEVTANA efektivitāte un drošums kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu vērtēts nejaušinātā, nemaskētā, starptautiskā, daudzcentru III fāzes pētījumā (pētījums EFC6193) pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, kuriem iepriekš veikta terapija ar docetakselu saturošu shēmu.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS). Sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas [PFS - *Progression Free Survival*] (kas noteikta kā laiks no nejaušinātas iedalīšanas grupās līdz audzēja progresēšanai, prostatas specifiskā antigēna (PSA) progresēšanai, sāpju progresēšanai vai jebkāda cēloņa izraisītai nāvei atkarībā no tā, kurš notikums radies pirmais], audzēja atbildes reakcijas īpatsvars, pamatojoties uz atbildes reakcijas vērtējuma kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), PSA līmeņa progresēšana (kas noteikta kā PSA līmeņa paaugstināšanās pacientiem bez atbildes reakcijas un pacientiem ar atbildes reakciju attiecīgi par $\geq 25\%$ un $\geq 50\%$), PSA

atbildes reakcija (PSA līmeņa pazemināšanās serumā par vismaz 50%), sāpju progresēšana [vērtēta, izmantojot esošo sāpju intensitātes (*Present Pain Intensity* – PPI) skalu no Makdžila-Melzaka (*McGill-Melzack*) aptaujas anketas un Analgētisko līdzekļu skalu (AS)], kā arī sāpju atbildes reakcija (kas definēta kā vidējā vērtējuma PPI samazināšanās par vismaz 2 punktiem, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bez vienlaicīgas vērtējuma palielināšanās AS vai analgētisko līdzekļu patēriņa samazināšanās par $\geq 50\%$, salīdzinot ar vidējo AS pētījuma sākumā bez vienlaicīgas sāpju pastiprināšanās).

Kopā 755 pacienti nejaušināti tika iedalīti grupās, lai saņemtu JEV TANA 25 mg/m² intravenozi ik pēc 3 nedēļām ne ilgāk par 10 cikliem kopā ar prednizonu vai prednizolonu 10 mg perorāli vienu reizi dienā (n=378) vai lai saņemtu mitoksantronu 12 mg/m² intravenozi ik pēc 3 nedēļām ne ilgāk par 10 cikliem kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu 10 mg perorāli vienu reizi dienā (n=377).

Šajā pētījumā piedalījās par 18 gadiem vecāki pacienti ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, kas vai nu bija mērāms atbilstoši RECIST kritērijiem, vai arī nebija mērāms, bet kura gadījumā bija pieaugošs PSA līmenis vai radās jauni bojājumi, un funkcionālais stāvoklis pēc Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (ECOG) kritērijiem bija no 0 līdz 2. Pacientiem bija jāatbilst šādiem laboratoriskiem kritērijiem: neitrofilie leukocīti $>1500/\text{mm}^3$, trombocīti $>100\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobīna līmenis $>10\ \text{g/dl}$, kreatinīna līmenis $<1,5\ \times\ \text{virs NAR}$, kopējā bilirubīna līmenis $<1\ \times\ \text{virs NAR}$, ASAT un ALAT līmenis $<1,5\ \times\ \text{virs NAR}$.

Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir sastrēguma sirds mazspēja vai pēdējo 6 mēnešu laikā bijis miokarda infarkts, kā arī pacienti ar nekontrolētu aritmiju, stenokardiju un/vai hipertensiju.

Abas terapijas grupas bija līdzsvarotas pēc demogrāfiskiem rādītājiem, tai skaitā vecuma, rases un ECOG funkcionālā stāvokļa (no 0 līdz 2). JEV TANA grupā vidējais vecums bija 68 gadi (intervāls 46-92 gadi), bet rasu sadalījums bija šāds: 83,9% baltās rases, 6,9% aziātu/Tuvo Austrumu iedzīvotāju, 5,3% melnādainu pacientu un 4% citu.

Ciklu skaita mediāna JEV TANA grupā bija 6, bet mitoksantrona grupā – 4. Pētāmo terapiju (10 ciklus) pabeidza 29,4% un 13,5% pacientu attiecīgi JEV TANA grupā un salīdzinājuma zāļu grupā.

Kopējā dzīvildze JEV TANA grupā bija nozīmīgi lielāka nekā mitoksantrona grupā (attiecīgi 15,1 mēneši un 12,7 mēneši), un, salīdzinot ar mitoksantrona grupu, nāves risks samazinājās par 30% (skatīt 3. tabulu un 1. attēlu).

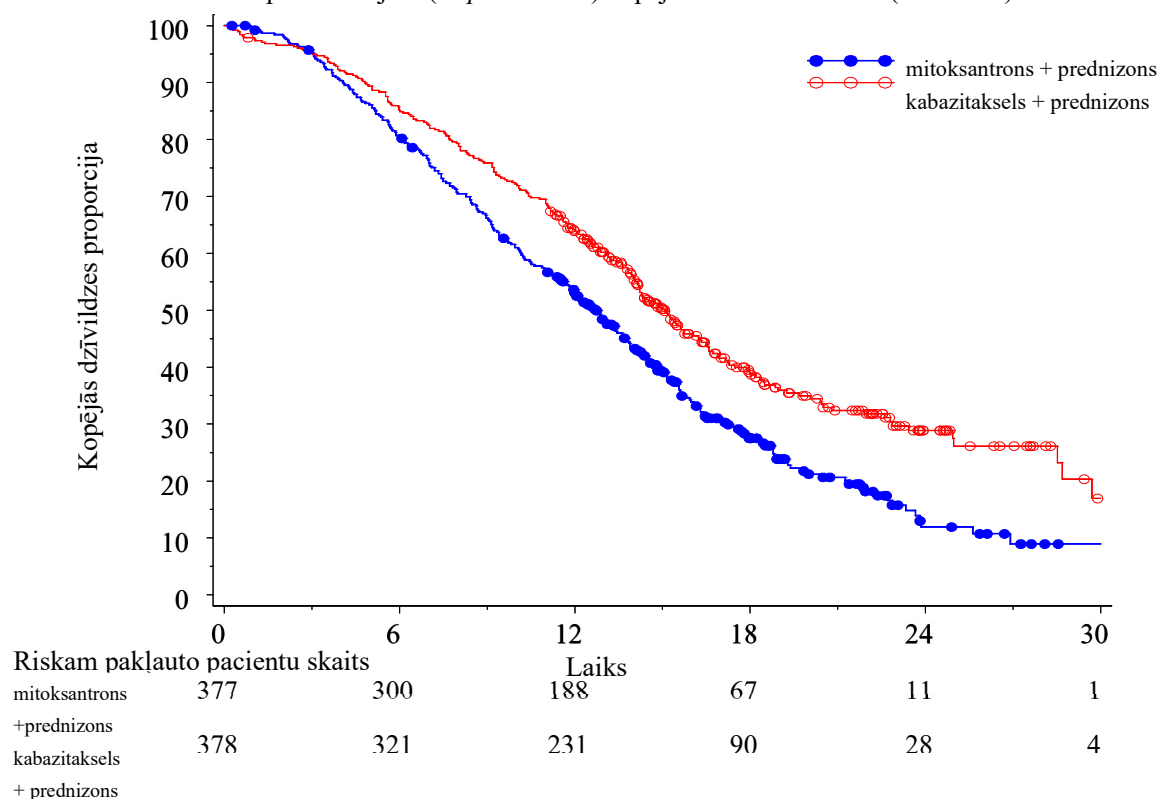
59 pacienti apakšgrupā iepriekš bija saņēmuši kumulatīvu docetaksela devu $< 225\ \text{mg/m}^2$ (29 pacienti JEV TANA grupā, 30 pacienti mitoksantrona grupā). Šajā pacientu grupā kopējā dzīvildze būtiski neatšķīrās (RA (95% TI) 0,96 (0,49 – 1,86)).

3. tabula. JEV TANA efektivitāte pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi pētījumā EFC6193

	JEV TANA + prednizons n=378	mitoksantrons + prednizons n=377
Kopējā dzīvildze		
Mirušo pacientu skaits (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Riska attiecība (RA) ¹ (95% TI)		0,70 (0,59-0,83)
p vērtība		$<0,0001$

¹RA noteikta ar Cox modeli; riska attiecība, kas mazāka par 1, liecina par labu JEV TANA lietošanai.

1. attēls. Kaplāna-Meijera (*Kaplan Meier*) kopējās dzīvildzes līknes (EFC6193)



J EVTANA grupā, salīdzinot ar mitoksantrona grupu, uzlabojās PFS: 2,8 (2,4 - 3,0) mēneši, salīdzinot ar 1,4 (1,4 - 1,7), RA (95%TI) 0,74 (0,64 - 0,86), $p < 0,0001$.

Pacientiem J EVTANA grupā bija nozīmīgi augstāks audzēja atbildes reakcijas īpatsvars – 14,4% (95%TI: 9,6 - 19,3), salīdzinot ar 4,4% (95%TI: 1,6 - 7,2) pacientu mitoksantrona grupā, $p = 0,0005$.

J EVTANA grupā bija arī labāki PSA sekundārie mērķa kritēriji. PSA progresēšanas laika mediāna pacientiem J EVTANA grupā bija 6,4 mēneši (95%TI: 5,1 - 7,3), salīdzinot ar 3,1 mēneši (95%TI: 2,2 - 4,4) mitoksantrona grupā, RA 0,75 mēneši (95%TI: 0,63 - 0,90), $p = 0,0010$. PSA atbildes reakcija radās 39,2% pacientu J EVTANA grupā (95%TI: 33,9 - 44,5), salīdzinot ar 17,8% pacientu mitoksantrona grupā (95% TI: 13,7 - 22,0), $p = 0,0002$.

Pēc sāpju progresēšanas un sāpju atbildes reakcijas abas terapijas grupas statistiski neatšķirās.

Vismaz līdzvērtību pierādošā, daudzcentru, daudznacionālā, randomizētā, nemaskētā III fāzes pētījumā (pētījums EFC11785) 1200 pacienti ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, kas iepriekš ārstēti ar docetakselu saturošu shēmu, tika randomizēti iedalīti grupās, lai saņemtu vai nu 25 mg/m² (n=602), vai 20 mg/m² (n=598) kabazitaksela devu. Kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) bija primārais mērķa kritērijs.

Pētījuma galvenais mērķis tika sasniegts, pierādot, ka ar 20 mg/m² kabazitaksela iegūstamie rezultāti nav sliktāki par sasniegtiem ar 25 mg/m² devu (skatīt 4. tabulu). Statistiski nozīmīgi lielākai daļai ($p < 0,001$) pacientu bija PSA atbildreakcija 25 mg/m² lietotāju grupā (42,9%), salīdzinot ar 20 mg/m² grupu (29,5%). Statistiski nozīmīgi lielāks PSA līmeņa progresēšanas risks tika novērots pacientiem no 20 mg/m² devas grupas attiecībā pret 25 mg/m² devas lietotājiem (RA 1,195; 95%TI: 1,025 līdz 1,393). Nebija statistiskas atšķirības citos sekundāros mērķa kritērijos (PFS, audzēja un sāpju atbildreakcija, audzēja un sāpju progresēšana un piecās FACT-P apakškatēgorijās).

4. tabula. Kopējā dzīvildze pētījumā EFC11785 kabazitaksela 25 mg/m² devas grupā, salīdzinot ar 20 mg/m² kabazitaksela devas grupu (ārstēt paredzēto pacientu populācijas analīze) – primārais efektivitātes mērķa kritērijs

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Kopējā dzīvildze		
Nāves gadījumu skaits, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Dzīvildzes mediāna (95% TI) (mēneši)	13,4 (12,19 līdz 14,88)	14,5 (13,47 līdz 15,28)
Riska attiecība ^a		
pret CBZ25+PRED	1,024	-
vienpusēja 98,89% UCI	1,184	-
vienpusēja 95% LCI	0,922	-

CBZ20=kabazitaksels 20 mg/m², CBZ25=kabazitaksels 25 mg/m², PRED=prednizons/prednizolons. TI=ticamības intervāls, LCI=ticamības intervāla apakšējā robeža, UCI=ticamības intervāla augšējā robeža.

^a Riska attiecība vērtēta, lietojot Koksas proporcionālās riska regresijas modeli. Riska attiecība < 1 liecina par mazāku risku 20 mg/m² kabazitaksela grupā attiecībā pret 25 mg/m².

25 mg/m² kabazitaksela drošuma īpašības, kas novērotas pētījumā EFC11785, bija kvalitatīvi un kvantitatīvi līdzīgas pētījumā EFC6193 novērotām. Pētījums EFC11785 liecināja par labākām 20 mg/m² kabazitaksela devas drošuma īpašībām.

5. tabula. Drošuma datu apkopojums kabazitaksela 25 mg/m² lietotāju grupu, salīdzinot ar kabazitaksela 20 mg/m² lietotāju grupu pētījumā EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Ciklu skaita mediāna/ ārstēšanas ilguma mediāna	6/ 18 nedēļas	7/ 21 nedēļas
Pacientu skaits, kam samazināja devu n (%)	No 20 līdz 15 mg/m ² : 58 (10,0%) No 15 līdz 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	No 25 līdz 20 mg/m ² : 128 (21,5%) No 20 līdz 15 mg/m ² : 19 (3,2%) No 15 līdz 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Visu pakāpju blakusparādības^a (%)		
Caureja	30,7	39,8
Slikta dūša	24,5	32,1
Nogurums	24,7	27,1
Hematūrija	14,1	20,8
Astēnija	15,3	19,7
Pavājināta ēstgriba	13,1	18,5
Vemšana	14,5	18,2
Aizcietējums	17,6	18,0
Muguras sāpes	11,0	13,9
Klīniska neitropēnija	3,1	10,9
Urīnceļu infekcija	6,9	10,8
Perifēriska sensora neiropātija	6,6	10,6
Disgeizija	7,1	10,6

≥ 3. pakāpes blakusparādības^b (%)

Klīniska neitropēnija	2,4	9,6
Febrila neitropēnija	2,1	9,2

Hematoloģiskas novirzes^c (%)

≥ 3. pakāpes neitropēnija	41,8	73,3
≥ 3. pakāpes anēmija	9,9	13,7
≥ 3. pakāpes trombocitopēnija	2,6	4,2

CBZ20=kabazitaksels 20 mg/m², CBZ25=kabazitaksels 25 mg/m², PRED=prednizons/prednizolons.

a Visu pakāpju blakusparādības, kuru sastopamība ir lielāka nekā 10%.

b ≥ 3. pakāpes blakusparādības, kuru sastopamība ir lielāka nekā 5%.

c Balstoties uz laboratoriskiem raksturlielumiem.

Prospektīvā, daudz nacionālā, randomizētā, ar aktīvu terapiju kontrolētā un nemaskētā IV fāzes pētījumā (pētījums LPS14201/CARD) 255 pacienti ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi (mKRPV), kas iepriekš jebkādā secībā bija saņēmuši terapiju ar docetakselu saturošu ķīmijterapijas shēmu un antiandrogēnu terapiju (abirateronu vai enzalutamīdu, ar slimības progresēšanu 12 mēnešos pēc terapijas sākšanas), tika randomizēti iedalīti grupās vai nu JEVTANA 25 mg/m² lietošanai ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu pa 10 mg dienā (n=129), vai arī antiandrogēnas terapijas lietošanai (abiraterons pa 1000 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu pa 5 mg divas reizes dienā vai enzalutamīds pa 160 mg vienu reizi dienā) (n=126). Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības radioloģiskas progresēšanas (*radiographic progression free-survival; rPFS*) atbilstoši Priekšdziedzera vēža darba grupas-2 (*Prostate Cancer Working Group-2; PCWG2*) kritērijiem. Sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze, dzīvildze bez slimības progresēšanas, PSA atbildreakcija un audzēja atbildreakcija. Terapijas grupas pēc demogrāfiskajiem un slimības raksturlielumiem bija līdzsvarotas. Pētījuma sākumā kopējā vecuma mediāna bija 70 gadi, 95 % pacientu funkcionālais stāvoklis atbilstoši *ECOG* kritērijiem bija 0 vai 1 un vērtējuma mediāna Glīsona skalā bija 8. Sešdesmit viens procents (61 %) pacientu iepriekš pēc docetaksela terapijas bija saņēmuši terapiju ar antiandrogēnu līdzekli.

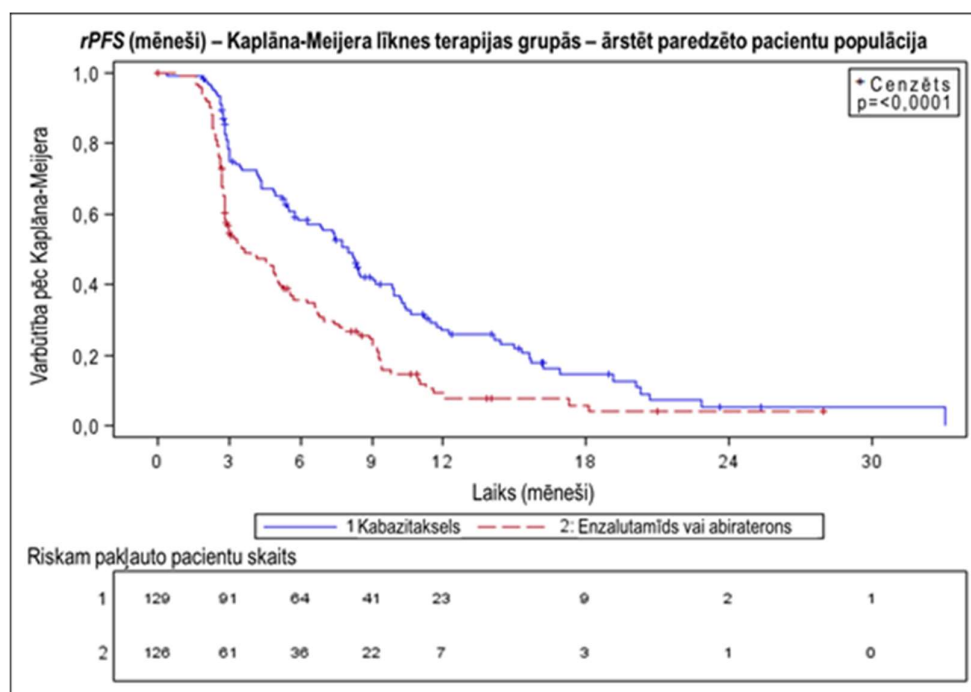
Pētījums sasniedza savu primāro mērķa kritēriju – JEVTANA grupā *rPFS* bija nozīmīgi lielāka nekā antiandrogēnās terapijas grupā (attiecīgi 8,0 un 3,7 mēneši), un salīdzinājumā ar antiandrogēnās terapijas grupu slimības radioloģiskas progresēšanas risks bija par 46 % mazāks (skatīt 6. tabulu un 2. attēlu).

6. tabula. JEVTANA efektivitāte metastātiska, pret kastrāciju rezistentā priekšdziedzera vēža pacientu terapijas pētījumā CARD (ārstēt paredzēto pacientu populācijas analīze) – dzīvildze bez slimības radioloģiskas progresēšanas (*rPFS*)

	JEVTANA + prednizons/prednizolons + G-KSF n=129	Antiandrogēns: abiraterons + prednizons/prednizolons vai enzalutamīds n=126
Notikumu skaits datu ievākšanas beigu datumā (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
<i>rPFS</i> mediāna (mēneši) (95 % TI)	8,0 (no 5,7 līdz 9,2)	3,7 (no 2,8 līdz 5,1)
Riska attiecība (<i>HR</i>) (95 % TI)		0,54 (no 0,40 līdz 0,73)
p vērtība ¹		< 0,0001

¹ Stratificēts log-rank tests, statistiskās nozīmības robežvērtība = 0,05.

2. attēls. Primārais mērķa kritērijs: radioloģiskās *rPFS* Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) līkne (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Ar atzīmēm grafikā norādīti cenzēti dati.

Iepriekš iekļānotā apakšgrupu analizē, pamatojoties uz stratifikācijas faktoriem randomizētās grupu iedalīšanas laikā, pacientiem, kuri antiandrogēno terapiju iepriekš bija saņēmuši pirms docetaksela, *rPFS* riska attiecība bija 0,61 (95 % TI: no 0,39 līdz 0,96), bet pacientiem, kuri antiandrogēno terapiju iepriekš bija saņēmuši pēc docetaksela, *rPFS* riska attiecība bija 0,48 (95 % TI: no 0,32 līdz 0,70).

JEVTANA bija statistiski pārāks par salīdzināmā terapijā izmantotajiem antiandrogēniem, vērtējot pēc visiem alfa aizsargātajiem galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem, to vidū pēc kopējās dzīvildzes (13,6 mēneši JEVTANA grupā un 11,0 mēneši antiandrogēnās terapijas grupā, *HR* 0,64, 95 % TI: no 0,46 līdz 0,89; $p=0,008$), dzīvildzes bez slimības progresēšanas (4,4 mēneši JEVTANA grupā un 2,7 mēneši antiandrogēnās terapijas grupā, *HR* 0,52; 95 % TI: no 0,40 līdz 0,68), apstiprinātas PSA līmeņa atbildes reakcijas īpatsvara (36,3 % JEVTANA grupā un 14,3 % antiandrogēnās terapijas grupā, $p=0,0003$) un labākās audzēja atbildes reakcijas īpatsvara (36,5 % JEVTANA grupā un 11,5 % antiandrogēnās terapijas grupā, $p=0,004$).

Pētījumā CARD novērotais JEVTANA 25 mg/m² drošuma profils kopumā atbilda novērotajam pētījumos TROPIC un PROSELICA (skatīt 4.8. apakšpunktu). ≥ 3 . pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība bija 53,2 % JEVTANA grupā un 46,0 % antiandrogēnās terapijas grupā. ≥ 3 . pakāpes nopietnu nevēlamo blakusparādību sastopamība bija 31,7 % JEVTANA grupā un 37,1 % antiandrogēnās terapijas grupā. To pacientu īpatsvars, kas nevēlamu blakusparādību dēļ pētāmo zāļu lietošanu pārtrauca pavisam, bija 19,8 % JEVTANA grupā un 8,1 % antiandrogēnās terapijas grupā. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem nevēlamas reakcijas rezultātā iestājās nāve, JEVTANA grupā bija 5,6 %, bet antiandrogēnās terapijas grupā – 10,5 %.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus JEVTANA visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās priekšdziedzera vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

JEVTANA vērtēja nemaskētā, daudzcentru I/II fāzes pētījumā kopumā 39 pediatriiskajiem pacientiem (vecumā no 4 līdz 18 gadiem pētījuma I fāzē un no 3 līdz 16 gadiem pētījuma II fāzē). Otrās fāzes daļā netika pierādīta kabazitaksela kā vienīgā līdzekļa efektivitāte pediatriiskajā populācijā atkārtotas vai

refraktāras difūzas iekšējās galvas smadzeņu tilta gliomas (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) vai mazdiferencētas gliomas (*high grade glioma*, HGG) gadījumā, lietojot devu 30 mg/m².

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Populācijas farmakokinētiskā analīze tika veikta 170 pacientiem, tai skaitā pacientiem ar progresējošu norobežotu audzēju (n=69), metastātisku krūts vēzi (n=34) un metastātisku priekšdziedzera vēzi (n=67). Šie pacienti saņēma kabazitakselu devā no 10 līdz 30 mg/m² vienu reizi nedēļā vai reizi 3 nedēļās.

Uzsūkšanās

Pēc intravenozas kabazitaksela 25 mg/m² devas stundu ilgās ievadīšanas pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi (n=67) C_{max} bija 226 ng/ml (variācijas koeficients (VK): 107%) un to sasniedza 1 stundu ilgās infūzijas beigās (T_{max}). Vidējais AUC bija 991 ng.h/ml (VK: 34%).

Pacientiem ar progresējušiem norobežotiem audzējiem (n=126), lietojot zāles devā no 10 līdz 30 mg/m², netika novērota būtiska novirze no proporcionalitātes devai.

Izkliede

Līdzsvara stāvoklī izklijēšanas tilpums (V_{ss}) bija 4870 l (2640 l/m² pacientam ar vidējo ŪVL 1,84 m²). *In vitro* kabazitaksela saistīšanās ar cilvēka seruma proteīniem bija 89 - 92%, un tā nebija piesātināma līdz koncentrācijai 50 000 ng/ml, kas atbilst maksimālajai klīniskos pētījumos novērotai koncentrācijai. Kabazitaksels saistās galvenokārt ar cilvēka seruma albumīnu (82,0%) un lipoproteīniem (87,9% ABLP, 69,8% ZBLP un 55,8% LZBLP). *In vitro* koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā cilvēka asinīs mainījās no 0,90 līdz 0,99, un tas liecina, ka kabazitaksels asinīs un plazmā izklijējas vienādā pakāpē.

Biotransformācija

Kabazitaksels tiek intensīvi metabolizēts aknās (>95%), kur to veic galvenokārt CYP3A izoenzīms (80 - 90%). Kabazitaksels ir galvenais asinsritē esošais savienojums cilvēka plazmā. Plazmā atklāti septiņi metabolīti (tai skaitā 3 aktīvi metabolīti, kas rodas O-demetilēšanas rezultātā), un galvenais metabolīts nodrošina 5% sākotnējā savienojuma kopējās iedarbības. Aptuveni 20 kabazitaksela metabolītu tiek izvadīti ar cilvēka urīnu un fēcēm.

Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, zālēm, kas galvenokārt ir CYP3A substrāti, klīniski nozīmīgās kabazitaksela koncentrācijās iespējams tā ierosināts potenciāls šo zāļu inhibīcijas risks. Tomēr klīniskā pētījumā novērots, ka kabazitaksels (ievadot 25 mg/m² vienu stundu ilgās vienreizējas infūzijas veidā) neizraisa CYP3A marķiersubstrāta midazolāma koncentrācijas plazmā izmaiņas. Tādēļ nav paredzams, ka CYP3A substrātu un kabazitaksela vienlaicīgai lietošanai terapeitiskās devās pacientiem varētu būt kāda klīniska ietekme.

Zālēm, kas ir citu CYP enzīmu (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 un 2D6) substrāti, potenciāla inhibīcijas riska nav, kā arī nav kabazitaksela ierosinātas inducēšanas potenciālā riska zālēm, kas ir CYP1A, CYP2C9 un CYP3A substrāti. *In vitro* kabazitaksels nenomāca varfarīna galveno biotransformācijas reakciju ķēdi par 7-hidroksivarfarīnu, kuru nodrošina CYP2C9. Tādēļ *in vivo* nav sagaidāma farmakokinētiska kabazitaksela mijiedarbība ar varfarīnu.

Kabazitaksels *in vitro* neinhibēja proteīnus, kas saistīti ar rezistenci pret vairākām zālēm (MRP proteīnus): MRP1, MRP2 vai organisko katjonu transporta sistēmu (OCT1). Koncentrācijā, kas vismaz 15 reizes lielāka par to, kas novērota klīniskajā praksē, kabazitaksels inhibēja transportu caur P glikoproteīnu (PgP) (digoksīna un vinblastīna gadījumā), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) (metotreksāta gadījumā) un organisko anjonu transporta polipeptīdu OATP1B3 (CCK8), turpretim koncentrācijā, kas tikai piecas reizes lielāka par to, kas novērota klīniskajā praksē, tas inhibēja transportu caur OATP1B1 (estradiola-17β-glikuronīda gadījumā). Tādēļ mijiedarbības risks ar MRP, OCT1, PgP, BCRP un OATP1B3 substrātiem *in vivo*, lietojot 25 mg/m² devu, ir maz ticams.

Mijiedarbības ar OATP1B1 substrātiem (piemēram, statīniem, valsartānu vai repaglinīdu) risks ir iespējams, īpaši infūzijas laikā (1 stunda) un līdz 20 minūtēm pēc tās beigām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc 1 stundu ilgās [¹⁴C]-kabazitaksela intravenozas infūzijas pacientiem 25 mg/m² devā aptuveni 80% ievadītās devas tika izvadīti 2 nedēļu laikā. Kabazitaksels tiek izvadīts galvenokārt ar fēcēm vairāku metabolītu veidā (76% devas); savukārt kabazitaksela un tā metabolītu veidā caur nierēm tiek izvadīti mazāk nekā 4% devas (2,3% neizmainītu zāļu veidā ar urīnu).

Kabazitakselam ir liels plazmas klīrenss 48,5 l/h (26,4 l/m² pacientam ar vidējo KVL 1,84 m²) un ilgs terminālais eliminācijas pusperiods – 95 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Populācijas farmakokinētikas analizē 70 pacientiem no 65 gadu vecuma (57 pacienti vecuma grupā no 65 līdz 75 gadiem un 13 pacienti vecāki par 75 gadiem) nenovēroja vecuma ietekmi uz kabazitaksela farmakokinētiku.

Pediatrikie pacienti

JEVTANA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta.

Aknu darbības traucējumi

Kabazitaksela eliminācija galvenokārt notiek pēc metabolisma aknās.

Īpašā pētījumā 43 vēža pacientiem ar aknu darbības traucējumiem novēroja, ka viegli aknu darbības traucējumi (kopējā bilirubīna līmenis no > 1 līdz ≤ 1,5 x virs NAR vai AsAT līmenis > 1,5 x virs NAR) vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (kopējā bilirubīna līmenis no > 1,5 līdz ≤ 3,0 x virs NAR) neietekmē kabazitaksela farmakokinētiku. Kabazitaksela maksimālā panesamā deva (MPD) bija attiecīgi 20 mg/m² un 15 mg/m².

Trijiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 3,0 x virs NAR) salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija viegli aknu darbības traucējumi, novēroja kabazitaksela klīrensa ātruma samazināšanos par 39%, un tas norāda, ka smagi aknu darbības traucējumi zināmā mērā ietekmē kabazitaksela farmakokinētiku. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kabazitaksela MPD nav noteikta.

Pamatojoties uz datiem par drošumu un panesamību, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ir jāsamazina kabazitaksela deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem JEVTANA ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Kabazitaksels tiek izvadīts caur nierēm minimālā daudzumā (2,3% devas). Populācijas farmakokinētiskā analizē 170 pacientiem, tai skaitā 14 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss robežās no 30 līdz 50 ml/min) un 59 pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss robežās no 50 līdz 80 ml/min) liecināja, ka viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nebija nozīmīgas ietekmes uz kabazitaksela farmakokinētiku. Tas ir apstiprināts īpašā salīdzinošā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar norobežotu vēzi un normālu nieru darbību (astoņiem pacientiem), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (astoņiem pacientiem) un smagiem nieru darbības traucējumiem (deviņiem pacientiem). Visiem šiem pacientiem vairākos ciklos vienas i.v. infūzijas veidā tika ievadīts līdz 25 mg/m² kabazitaksela.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas klīniskos pētījumos netika novērotas, bet suņiem radās pēc vienas devas ievadīšanas, kā arī ievadīšanas vienu reizi 5 dienās un vienu reizi nedēļā, nodrošinot iedarbības līmeni, kas bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni, un ir iespējami saistītas ar klīnisko lietošanu, bija arteriolāra/periarteriolāra nekroze aknās, žults izvadkanāla hiperplāzija un/vai hepatocelulāra nekroze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Blakusparādības, kas klīniskos pētījumos netika novērotas, bet žurkām radās atkārtotas devas toksicitātes pētījumos tāda iedarbības līmeņa gadījumā, kas bija augstāks par klīniskās iedarbības līmeni, un ir iespējami saistīti ar klīnisko lietošanu, bija acu slimības, kam raksturīga subkapsulāra lēcas šķiedru tūska/deģenerācija. Šī ietekme pēc 8 nedēļām bija daļēji atgriezeniska.

Kabazitaksela kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Kabazitaksels neierosināja mutāciju rašanos baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā. *In vitro* cilvēka limfocītos tas nebija klastogēns (neierosināja strukturālas hromosomu aberācijas, bet palielināja poliploīdo šūnu skaitu), bet *in vivo* testā ar žurkām tas ierosināja kodoliņu skaita palielināšanos. Šāda veida genotoksiska iedarbība (ar aneigēna mehānisma starpniecību) atbilst savienojuma farmakoloģiskajai aktivitātei (tubulīna depolimerizācijas nomākšana).

Kabazitaksels neietekmēja ārstēto žurku tēviņu pārošanās uzvedību vai fertilitāti. Taču atkārtotas devas toksicitātes pētījumos žurkām novēroja sēklas pūslīšu deģenerāciju un sēklvada atrofiju sēkliniekos, savukārt suņiem novēroja sēklinieku deģenerāciju (minimāla atsevišķu epitēlija šūnu nekroze sēklinieka piedēklī). Zāļu iedarbība dzīvniekiem bija tāda pati vai mazāka par iedarbību, kāda bijusi cilvēkiem, kuri saņēma klīniski nozīmīgas kabazitaksela devas.

Žurku mātītēm, kurām kabazitakselu ievadīja intravenozi vienu reizi dienā no grūsnības 6. līdz 17. dienai, tas ierosināja embriofetālu toksicitāti, kas bija saistīta ar toksisku ietekmi uz mātīti un izpaudās ar augļa bojāeju un samazinātu vidējo augļa svaru kopā ar aizkavētu skeleta pārkaulošanos. Iedarbība dzīvniekiem bija mazāka nekā iedarbība, kāda novērota cilvēkiem, kuri saņēma klīniski nozīmīgas kabazitaksela devas. Žurkām kabazitaksels šķērsoja placentāro barjeru.

Žurkām kabazitaksels un tā metabolīti ekskrētajās mātes pienā daudzumā līdz 1,5% no ievadītās devas 24 stundu laikā.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumu rezultāti liecināja, ka JEVTANA lietošana neizraisīs nozīmīgu risku ūdens videi (skatīt 6.6. apakšpunktu par neizlietoto zāļu iznīcināšanu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koncentrāts

Polisorbāts 80

Citronskābe

Šķīdinātājs

96% etilspirts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās). Infūziju šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai nedrīkst izmantot PVH infūziju maisus vai poliuretāna infūziju sistēmas.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atvēršanas

Koncentrāta un šķīdinātāja flakoni jāizlieto nekavējoties. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc iepakojuma atvēršanas ir lietotāja atbildība.

Pēc sākotnējās koncentrāta atšķaidīšanas ar šķīdinātāju

Ķīmiskā un fiziskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 1 stundu istabas temperatūrā (15 °C – 30 °C). No mikrobioloģiskā viedokļa koncentrāta-šķīdinātāja maisījums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc šķīduma sagatavošanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 - 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētā un validētā aseptiskā vidē.

Pēc galīgās atšķaidīšanas infūzijas maisā/pudelē

Infūziju šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pierādīta 8 stundas ilgi istabas temperatūrā (tai skaitā 1 stundu ilgā infūzija) un 48 stundas ledusskapī (tai skaitā 1 stundu ilgā infūzija). No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc šķīduma sagatavošanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 - 8 °C temperatūrā, ja vien šķīduma sagatavošana nav notikusi kontrolētā un validētā aseptiskā vidē.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Neatdzesēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc flakona atvēršanas un zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienā iepakojumā ir viens koncentrāta flakons un viens šķīdinātāja flakons:

- koncentrāts: 1,5 ml koncentrāta 15 ml dzidra stikla (I klases) flakonā, kas noslēgts ar pelēku hlorbutila gumijas aizbāzni un aizvākots ar alumīnija vāciņu, kam ir gaiši zaļš, noplēšams plastmasas vāciņš. Katrā flakonā ir 60 mg kabazitaksela 1,5 ml nominālā tilpuma (pildījuma tilpums: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml). Šis pildījuma tilpums ir noteikts J EVTANA izstrādes laikā un ir paredzēts šķīduma zudumu kompensācijai bāzes šķīduma sagatavošanas laikā. Virspildījums nodrošina, ka pēc **visa** satura atšķaidīšanas ar pievienoto J EVTANA šķīdinātāju minimālais bāzes šķīduma tilpums, ko iespējams paņemt no flakona, ir 6 ml, kas satur 10 mg/ml J EVTANA. Tas atbilst uz marķējuma norādītajam daudzumam – 60 mg katrā flakonā.
- šķīdinātājs: 4,5 ml šķīdinātāja 15 ml dzidra stikla (I klases) flakonā, kas noslēgts ar pelēku hlorbutila gumijas aizbāzni un aizvākots ar zelta krāsas alumīnija vāciņu, kuram ir bezkrāsains noplēšams plastmasas vāciņš. Katrā flakonā ir 4,5 ml nominālā tilpuma (pildījuma tilpums: 5,67 ml). Šis pildījuma tilpums ir noteikts izstrādes laikā, un virspildījums nodrošina, ka pēc **visa** šķīdinātāja flakona satura pievienošanas J EVTANA 60 mg koncentrāta flakona saturam J EVTANA bāzes šķīduma koncentrācija būs 10 mg/ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

J EVTANA drīkst sagatavot un ievadīt tikai darbinieki, kas apmācīti citotoksisko līdzekļu lietošanā. Grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm. Tāpat kā visu citu pretvēža līdzekļu gadījumā, arī rīkojoties ar J EVTANA šķīdumiem un sagatavojot tos lietošanai, jāievēro piesardzība un jāizmanto piesārņojumu norobežojošas ierīces, personiskie aizsarglīdzekļi (piemēram, cimdi) un sagatavošanas procedūras. Ja, rīkojoties ar J EVTANA, tas kādā brīdī nonāk saskarē ar ādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja līdzeklis saskāries ar gļotādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Pirms pievienošanas infūziju šķīdumam koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai vienmēr atšķaidiet ar **visu** iepakojumam pievienoto šķīdinātāju.

Pirms samaisīšanas un atšķaidīšanas uzmanīgi izlasiet **VISU** apakšpunktu. Pirms ievadīšanas JEVTANA jāatšķaida **DIVAS** reizes. Ievērojiet tālāk sniegtos norādījumus par sagatavošanu.

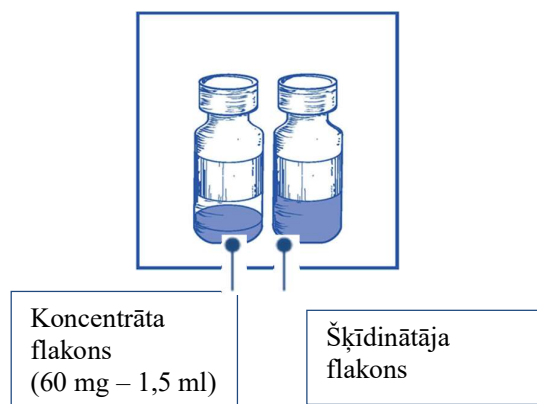
Piezīme: gan JEVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrāta flakonā (pildījuma tilpums: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml), gan šķīdinātāja flakonā (pildījuma tilpums: 5,67 ml) ir vairāk šķīduma, lai kompensētu tā zudumu sagatavošanas laikā. Šis liekais daudzums nodrošina, ka pēc atšķaidīšanas ar **VISU** pievienotā šķīdinātāja daudzumu šķīdums satur 10 mg/ml kabazitaksela.

Sagatavojot infūziju šķīdumu, jāveic šāds divpakāpju atšķaidīšanas process, ievērojot aseptiskas procedūras.

1. darbība. Koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sākotnējā atšķaidīšana ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju

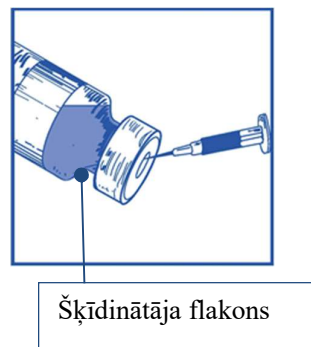
1.1. darbība

Apskatiet koncentrāta flakonu un pievienoto šķīdinātāju. Koncentrāta šķīdumam un šķīdinātājam jābūt dzidram.



1.2. darbība

Ar šļirci, kurai piestiprināta adata, aseptiski atvelciet **visu** pievienotā šķīdinātāja daudzumu, daļēji sasverot flakonu.

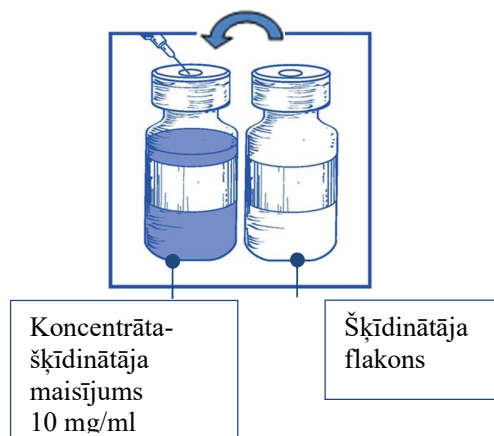


1.3. darbība

Visu saturu injicējiet atbilstošajā koncentrāta flakonā.

Lai pēc iespējas vairāk ierobežotu putošanos, injicējot šķīdinātāju, vērsiet adatu pret koncentrāta šķīduma flakona iekšējo sienīņu un injicējiet lēnām.

Pēc atšķaidīšanas iegūtais šķīdums satur 10 mg/ml kabazitaksela.



1.4. darbība

Izvelciet šļirci ar adatu un manuāli uzmanīgi samaisiet, atkārtoti apgriežot flakonu, līdz iegūts dzidrs un viendabīgs šķīdums. Tas varētu aizņemt aptuveni 45 sekundes.



Koncentrāta-šķīdinātāja
maisījums 10 mg/ml

1.5. darbība

Ļaujiet šķīdumam pastāvēt aptuveni 5 minūtes un tad pārbaudiet, vai šķīdums ir viendabīgs un dzidrs.

Tas ir normāli, ka pēc šī laika joprojām ir putas.



Koncentrāta-šķīdinātāja
maisījums 10 mg/ml

Iegūtais koncentrāta-šķīdinātāja maisījums satur 10 mg/ml kabazitaksela (vismaz 6 ml ievadāma tilpuma). Otrā atšķaidīšana jāveic nekavējoties (1 stundas laikā), kā norādīts 2. darbībā.

Parakstītās devas ievadīšanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma flakons.

2. darbība. Otrā (galīgā) atšķaidīšana infūziju šķīduma sagatavošanai

2.1. darbība

Aseptiski atvelciet nepieciešamo koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma (10 mg/ml kabazitaksela) tilpumu ar graduētu šļirci, kurai piestiprināta adata. Piemēram, 45 mg JEVTANA devai nepieciešami 4,5 ml koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma, kas sagatavots atbilstoši norādījumiem 1. darbībā.

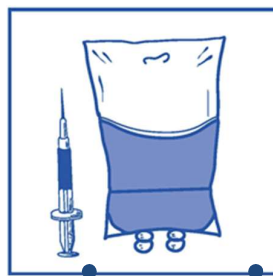
Tā kā uz šī šķīduma flakona sienīnām pēc sagatavošanas atbilstoši norādījumiem 1. darbībā var saglabāties putas, vēlams atvilkšanas brīdī novietot šļirces adatu vidū.



Koncentrāta-šķīdinātāja
maisījums 10 mg/ml

2.2. darbība

Injicējiet sterilā, PVH nesaturošā konteinerā ar 5% glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Infūzijas šķīduma koncentrācijai jābūt no 0,10 mg/ml līdz 0,26 mg/ml.

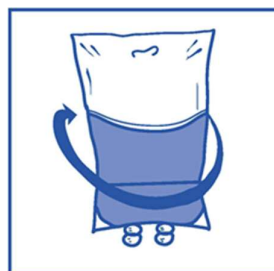


Nepieciešamais koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma tilpums

5% glikozes šķīdums vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums infūzijām

2.3. darbība

Noņemiet šļirci un samaisiet infūzijas maisa vai pudeles saturu manuāli ar kratīšanu.



2.4. darbība

Tāpat kā visu parenterāli ievadāmu zāļu gadījumā, sagatavotais infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Tā kā infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tajā laika gaitā var rasties kristāli. Tādā gadījumā šķīdumu nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.



Šķīdums infūzijām jāizmanto nekavējoties. Taču noteiktos apstākļos, kas norādīti 6.3. apakšpunktā, uzglabāšanas laiks pēc infūziju šķīduma sagatavošanas var būt ilgāks. Ievadīšanas laikā ieteicams izmantot infūziju sistēmas filtru ar nominālo poru izmēru 0,22 mikrometri (sauc arī par 0,2 mikrometru izmēru).

Sagatavojot JEVTANA lietošanai un to ievadot, neizmantojiet PVH infūzijas maisus/pudeles vai poliuretāna infūzijas sistēmas.

JEVTANA nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/676/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 17. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 14. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmeklā.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

JEVTANA 60 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
cabazitaxelum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml koncentrāta satur 40 mg kabazitaksela.
Viens flakons ar 1,5 ml koncentrāta satur 60 mg kabazitaksela.
Koncentrāta flakonā (pildījums: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) un šķīdinātāja flakonā (5,67 ml) ir vairāk šķīduma, lai kompensētu tā zudumu sagatavošanas laikā. Šis liekais daudzums nodrošina, ka pēc sākotnējās atšķaidīšanas ar VISU pievienotā šķīdinātāja flakona daudzumu kabazitaksela koncentrācija ir 10 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas
Koncentrāta flakons: polisorbāts 80 un citronskābe.
Šķīdinātāja flakons: 96% etilspirts un ūdens injekcijām.
Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons ar 1,5 ml koncentrāta un 1 flakons ar 4,5 ml šķīdinātāja.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreiz lietojami flakoni.

UZMANĪBU: jāveic divu posmu atšķaidīšana. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai ievadīšanai (infūzijai) PĒC galīgās atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS LĪDZEKLIS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Informāciju par atšķaidīta šķīduma uzglabāšanas laiku skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neatdzesēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/676/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE uz KONCENTRĀTA FLAKONA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

JEVTANA 60 mg sterils koncentrāts
cabazitaxelum

2. LIETOŠANAS VEIDS

Atšķaidīt ar VISU iepakojumam pievienoto šķīdinātāju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,5 ml
10 mg/ml pēc pirmās atšķaidīšanas.

6. CITA

Šķīdums i.v. infūzijai pēc galīgās atšķaidīšanas (skatīt lietošanas instrukciju).
Satur lieku tilpumu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE uz ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-)

JEVTANA ŠĶĪDINĀTĀJS

2. LIETOŠANAS VEIDS

Šķīduma sagatavošanai izmantojiet **VISU tilpumu** (skatīt lietošanas instrukciju).

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4,5 ml (96% etilspirts un ūdens injekcijām).

6. CITA

Šis flakons satur lieku tilpumu.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

J EVTANA 60 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai *cabazitaxelum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir J EVTANA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms J EVTANA lietošanas
3. Kā lietot J EVTANA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt J EVTANA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jevtana un kādam nolūkam to lieto

Jūsu zāļu nosaukums ir J EVTANA. To starptautiskais nosaukums ir kabazitaksels. Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par "taksāniem" un ko izmanto vēža ārstēšanai.

J EVTANA lieto, lai ārstētu priekšdziedzera vēzi, kas progresējis pēc cita veida ķīmijterapijas lietošanas. Tas darbojas, apstādinot šūnu augšanu un dalīšanos.

Jūsu terapijas sastāvdaļa būs arī iekšķīga kortikosteroīdu zāļu (prednizona vai prednizolona) lietošana katru dienu. Sīkāku informāciju par šīm zālēm jautāriet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Jevtana lietošanas

Nelietojiet J EVTANA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret kabazitakselu, citiem taksāniem, polisorbātu 80 vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu leikocītu skaits ir pārāk mazs (neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par vai vienāds ar 1500/mm³);
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums nesen ievadīta vai drīzumā tiks ievadīta vakcīna pret dzeltenu drudzi.

Ja kāds no iepriekš minētiem faktiem attiecas uz Jums, J EVTANA nedrīkst ievadīt. Ja neesat pārliecināts, pirms J EVTANA ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras J EVTANA ievadīšanas reizes Jums tiks veiktas asins analīzes, lai pārliecinātos, ka asins šūnu skaits ir pietiekams, kā arī aknu un nieru darbība ir pietiekami laba, lai varētu lietot J EVTANA.

Nekavējoties informējiet savu ārstu šādos gadījumos:

- ja Jums ir drudzis. J EVTANA lietošanas laikā ir lielāka iespēja, ka Jums būs samazināts leikocītu skaits. Ārsts kontrolēs Jūsu asins analīžu rezultātus un vispārējo stāvokli, lai noskaidrotu, vai Jums nav infekcijas pazīmju. Pietiekama asins šūnu skaita uzturēšanai viņš var

nozīmēt Jums citas zāles. Ja leukocītu skaits ir mazs, var rasties dzīvībai bīstama infekcija. Pirmā infekcijas izpausme var būt drudzis, tādēļ tad, ja Jums rodas drudzis, nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam;

- ja Jums jebkad ir bijusi alerģija. JEVTANA terapijas laikā var rasties nopietnas alerģiskas reakcijas;
- ja Jums ir smaga vai ilgstoša caureja, slikta dūša (šķēbināšana) vai vemšana. Visas šīs parādības var izraisīt smagu organisma atūdeņošanos. Iespējams, kā ārstam būs jānozīmē Jums terapija;
- ja Jums ir tirpšanas, durstīšanas, dedzināšanas sajūta vai pazemināta jutība plaukstās vai pēdās;
- ja Jums ir jebkāda zarnu asiņošana vai izkārnījumu krāsas izmaiņas, vai sāpes vēderā. Ja asiņošana vai sāpes ir stipras, ārsts pārtrauks Jūsu ārstēšanu ar JEVTANA, jo JEVTANA var paaugstināt asiņošanas vai zarnas sienas plīsuma risku;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums rodas ādas un acu baltumu dzelte, tumšāks urīns, izteikta slikta dūša vai vemšana, jo tās ir pazīmes un simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem;
- ja Jums nozīmīgi palielinās vai samazinās dienā izdalītā urīna tilpums;
- ja Jums urīnā ir asinis.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam. Ārsts var samazināt Jūsu JEVTANA devu vai pārtraukt tā lietošanu.

Citas zāles un JEVTANA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes. Tas nepieciešams, jo citas zāles var ietekmēt JEVTANA darbību vai JEVTANA var ietekmēt citu zāļu darbību. Šādas zāles ir:

- ketokonazols, rifampicīns (infekciju ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns (krampju ārstēšanai);
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparāti (ārstniecības augu preparāti depresijas un citu stāvokļu ārstēšanai);
- statīni (piemēram, simvastatīns, lovastatīns, atorvastatīns, rosuvastatīns vai pravastatīns; holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- valsartāns (hipertensijas ārstēšanai);
- repaglinīds (diabēta ārstēšanai).

JEVTANA terapijas laikā pirms vakcīnu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

JEVTANA nav paredzēta lietošanai sievietēm.

Dzimumattiecību laikā izmantojiet prezervatīvu, ja Jūsu partnerei ir vai ir iespējama grūtniecība. JEVTANA var būt Jūsu spermā un ietekmēt augli. Jums ieteicams nekļūt par tēvu terapijas laikā un līdz četrus mēnešus pēc terapijas beigām, kā arī konsultēties par spermas saglabāšanu pirms terapijas, jo JEVTANA var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var rasties nogurums vai reibonis. Ja šādas parādības rodas, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet darbarīkus un neapkalpojiet mehānismus, līdz Jums nav kļuvis labāk.

J EVTANA satur etilspirtu (alkoholu)

Katrā šo zāļu šķīdinātāja flakonā ir 573 mg etilspirta (alkohola). Vienā šo zāļu devā esošais etilspirta daudzums atbilst mazāk nekā 11 ml alus vai 5 ml vīna. Šajās zālēs esošajam nelielajam etilspirta daudzumam nav nekādas ievērojamas iedarbības. Ja Jums ir atkarība no alkohola, aknu slimība vai epilepsija, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot J EVTANA

Norādījumi par lietošanu

Lai mazinātu alerģisku reakciju risku, pirms J EVTANA ievadīšanas Jums nozīmēs pretalerģijas zāles.

- J EVTANA Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.
- Pirms ievadīšanas J EVTANA jā sagatavo lietošanai (jāatšķaida). Šajā lietošanas instrukcijā ārstiem, medicīnas māsām un farmaceitiem sniegta praktiska informācija par rīkošanos ar J EVTANA un tā ievadīšanu.
- J EVTANA ievadīs ar pilienu infūziju Jūsu vēnā (intravenoza ievadīšana) slimnīcā, un infūzijas ilgums būs aptuveni viena stunda.
- Terapijas laikā Jums katru dienu būs iekšķīgi jālieto arī kortikosteroīdu līdzeklis (prednizons vai prednizolons).

Cik daudz un cik bieži jāveic J EVTANA infūzija

- Parastā deva atkarīga no Jūsu ķermeņa virsmas laukuma. Ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un izlems, kāda deva Jums nepieciešama.
- Parasti infūziju Jums ievadīs vienu reizi ik pēc 3 nedēļām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts ar Jums pārrunās to un izskaidros Jūsu terapijas iespējamo risku un sniegto ieguvumu.

Nekavējoties apmeklējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām:

- drudzis (paaugstināta temperatūra). Tas rodas bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).
- smags ķermeņa šķidrums zudums (dehidratācija). Tas rodas bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem). Tas var rasties, ja Jums ir smaga vai ilgstoša caureja, drudzis vai vemšana.
- stipras vai nepārejošas sāpes vēderā. Tās var rasties, ja Jums ir kuņģa, barības vada vai zarnu plīsums (kuņģa-zarnu trakta perforācija). Tas var izraisīt nāvi.

Ja kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts eritrocītu (anēmija) vai leikocītu (kas svarīgi infekcijas novēršanā) skaits,
- samazināts trombocītu skaits (kā rezultātā paaugstinās asiņošanas risks),
- ēstgribas zudums (anoreksija),
- gremošanas traucējumi, tai skaitā slikta dūša (šķebināšana), vemšana, caureja vai aizcietējums,
- muguras sāpes,
- asinis urīnā,
- noguruma sajūta, vājums vai enerģijas trūkums.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- garšas sajūtas izmaiņas,
- elpas trūkums,
- klepus,
- sāpes vēderā,
- īslaicīga matu izkrišana (vairumā gadījumu būtu jāatjaunojas normālai matu augšanai),
- locītavu sāpes,
- urīnceļu infekcija,
- ar drudzi un infekciju saistīts leikocītu trūkums,
- tirpšana, dirstīšanas sajūta, dedzināšana vai pazemināta jutība plaukstās un pēdās,
- reibonis,
- galvassāpes,
- pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens,
- nepatīkama sajūta kuņģī, dedzināšana aiz krūšu kaula vai atraugas,
- sāpes vēdera augšdaļā,
- hemoroīdi,
- muskuļu spazmas,
- sāpīga vai bieža urinēšana,
- urīna nesaturēšana,
- nieru slimība vai darbības traucējumi,
- čūla mutes dobumā vai uz lūpām,
- infekcija vai infekcijas risks,
- paaugstināts cukura līmenis asinīs,
- bezmiegs,
- apjukums,
- trauksme,
- patoloģiskas sajūtas vai jušanas zudums plaukstās un pēdās,
- līdzsvara traucējumi,
- paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība,
- trombs kājā vai plaušās,
- sajūta, ka āda ir pietvīkusi,
- sāpes mutes dobumā vai rīklē,
- asiņošana no taisnās zarnas,
- nepatīkama sajūta muskuļos, muskuļu smelgšana, vājums vai sāpes,
- potīšu vai kāju pietūkšana,
- drebuļi,
- nagu bojājumi (nagu krāsas izmaiņas; nagi var atdalīties no gultnes).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- pazemināts kālija līmenis asinīs,

- džinkstēšana ausīs,
- sajūta, ka āda ir karsta,
- ādas apsārtums,
- urīnpūšļa iekaisums, kas var rasties, ja Jūsu urīnpūslis bijis pakļauts staru terapijai (cistīts starojuma atsitiena fenomena dēļ).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un elpošanas traucējumus).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jevtana

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakonu etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Neatdzesēt.

Informācija par uzglabāšanu un laiku, kādā JEVTANA pēc šķīduma sagatavošanas ir jāizlieto, sniegta apakšpunktā "Praktiska informācija medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem par JEVTANA sagatavošanu lietošanai un rīkošanos ar to".

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko JEVTANA satur

Aktīvā viela ir kabazitaksels. Viens ml koncentrāta satur 40 mg kabazitaksela. Vienā flakonā koncentrāta ir 60 mg kabazitaksela.

Citas sastāvdaļas koncentrātā ir polisorbāts 80 un citronskābe, bet šķīdinātājā ir 96% etilspirts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā "JEVTANA satur etilspirtu (alkoholu)").

Piezīme: gan JEVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrāta flakonā (pildījuma tilpums: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml), gan šķīdinātāja flakonā (pildījuma tilpums: 5,67 ml) ir vairāk šķīduma, lai kompensētu tā zudumu sagatavošanas laikā. Šis liekais daudzums nodrošina, ka pēc atšķaidīšanas ar VISU pievienotā šķīdinātāja daudzumu šķīdums satur 10 mg/ml kabazitaksela.

JEVTANA ārējais izskats un iepakojums

JEVTANA ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs, dzeltens līdz brūngandzeltens eļļains šķīdums.

Šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

Katrā JEVTANA iepakojumā ir:

- Viens vienreizējai lietošanai paredzēts caurspīdīga stikla flakons, kas noslēgts ar pelēku gumijas aizbāzni un aizvākots ar alumīnija vāciņu, kam ir gaiši zaļš noplēšams plastmasas vāciņš; flakons satur 1,5 ml (nominālais tilpums) koncentrāta.

- Viens vienreizējai lietošanai paredzēts caurspīdīga stikla flakons, kas noslēgts ar pelēku gumijas aizbāzni un aizvākots ar zelta krāsas alumīnija vāciņu, kam ir bezkrāsains noplēšams plastmasas vāciņš; flakons satur 4,5 ml (nominālais tilpums) šķīdinātāju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi S.r.l
Tel: +39.800.536389

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

PRAKTISKA INFORMĀCIJA MEDICĪNAS VAI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM PAR JEVTANA 60 mg KONCENTRĀTA UN ŠĶĪDINĀTĀJA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANU, LIETOŠANU UN RĪKOŠANOS AR TO

Šī informācija papildina lietošanas instrukcijas 3. un 5. punktu.

Ir svarīgi, lai pirms infūziju šķīduma sagatavošanas lietošanai Jūs izlasītu visu procedūras aprakstu.

Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā (sajaukt) ar citām zālēm, izņemot atšķaidījumu sagatavošanai izmantotos infūziju šķīdumus.

Derīguma termiņš un īpaši norādījumi par uzglabāšanu

JEVTANA 60 mg koncentrāta un šķīdinātāja iepakojums

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neatdzēsēt.

Pēc iepakojuma atvēršanas

Koncentrāta un šķīdinātāja flakoni jāizlieto nekavējoties. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc iepakojuma atvēršanas ir lietotāja atbildība. No mikrobioloģiskā viedokļa divpakāpju šķīduma sagatavošanas procedūrai jānotiek kontrolētā un aseptiskā vidē (skatīt tālāk "Piesardzība šķīduma sagatavošanas un ievadīšanas laikā").

Pēc sākotnējās JEVTANA 60 mg koncentrāta atšķaidīšanas ar visu šķīdinātāja flakona tilpumu ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pierādīta 1 stundu ilgi istabas temperatūrā.

Pēc galīgās atšķaidīšanas infūzijas maisā/pudelē

Pierādīta infūziju šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte 8 stundas istabas temperatūrā (15 – 30 °C) tai skaitā 1 stundu ilgā infūzija un 48 stundas ledusskapī, tai skaitā 1 stundu ilgās infūzijas laikā.

No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 – 8 °C temperatūrā, ja vien šķīduma sagatavošana nav notikusi kontrolētā un validētā aseptiskā vidē.

Piesardzība, sagatavojot un ievadot šķīdumu

Tāpat kā visu citu pretvēža līdzekļu gadījumā, arī rīkojoties ar JEVTANA šķīdumiem un sagatavojot tos lietošanai, jāievēro piesardzība un jāizmanto piesārņojumu norobežojošas ierīces, personiskie aizsarglīdzekļi (piemēram, cimdi) un sagatavošanas procedūras.

Ja, rīkojoties ar JEVTANA, tas kādā brīdī nonāk saskarē ar ādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja līdzeklis saskāries ar gļotādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

JEVTANA drīkst sagatavot lietošanai un ievadīt tikai darbinieki, kas apmācīti rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar to nedrīkst rīkoties grūtnieces.

Pirms pievienošanas infūziju šķīdumam koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai vienmēr atšķaidiet ar **visu** iepakojumam pievienoto šķīdinātāju.

Sagatavošanas darbības

Pirms samaisīšanas un atšķaidīšanas uzmanīgi izlasiet **VISU** apakšpunktu. Pirms ievadīšanas JEVTANA jāatšķaida **DIVAS** reizes. Ievērojiet tālāk sniegtos norādījumus par pagatavošanu.

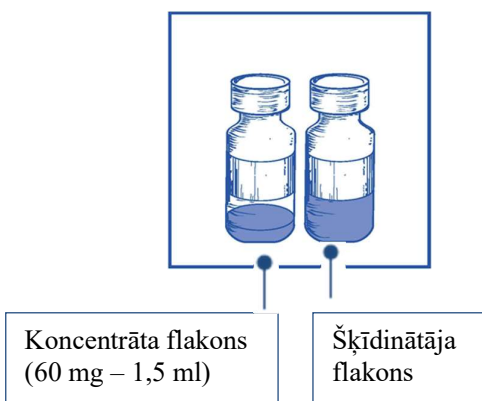
Piezīme: gan JEVTANA 60 mg/1,5 ml koncentrāta flakonā (pildījuma tilpums: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml), gan šķīdinātāja flakonā (pildījuma tilpums: 5,67 ml) ir vairāk šķīduma, lai kompensētu tā zudumu sagatavošanas laikā. Šis liekais daudzums nodrošina, ka pēc atšķaidīšanas ar VISU pievienotā šķīdinātāja daudzumu šķīdums satur 10 mg/ml kabazitaksela.

Pagatavojot infūziju šķīdumu, jāveic šāds divpakāpju atšķaidīšanas process, ievērojot aseptiskas procedūras.

- **1. darbība. koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sākotnējā atšķaidīšana ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju**

1.1. darbība

Apskatiet koncentrāta flakonu un pievienoto šķīdinātāju. Koncentrāta šķīdumam un šķīdinātājam jābūt dzidram.



1.2. darbība

Ar šļirci, kam piestiprināta adata, aseptiski atvelciet visu pievienotā šķīdinātāja daudzumu, daļēji sasverot flakonu.

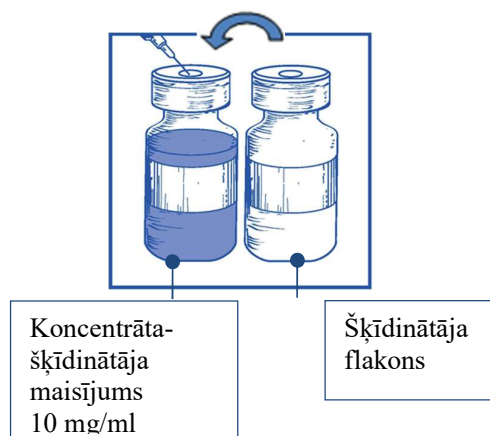


1.3. darbība

VISU saturu injicējiet atbilstošajā koncentrāta flakonā.

Lai pēc iespējas vairāk ierobežotu putošanu, injicējot šķīdinātāju, vēršiet adatu pret koncentrāta šķīduma flakona iekšējo sienīņu un injicējiet lēnām.

Pēc atšķaidīšanas iegūtais šķīdums satur 10 mg/ml kabazitaksela.



1.4. darbība

Izvelciet šļirci ar adatu un manuāli uzmanīgi samaisiet, atkārtoti apgriežot flakonu, līdz iegūts dzidrs un viendabīgs šķīdums. Tas varētu aizņemt aptuveni 45 sekundes.



Koncentrāta-šķīdinātāja
maisījums 10 mg/ml

1.5. darbība

Ļaujiet šķīdumam pastāvēt aptuveni 5 minūtes un tad pārbaudiet, vai šķīdums ir viendabīgs un dzidrs.

Tas ir normāli, ka pēc šī laika joprojām ir putas.



Koncentrāta-šķīdinātāja
maisījums 10 mg/ml

Iegūtais koncentrāta-šķīdinātāja maisījums satur 10 mg/ml kabazitaksela (vismaz 6 ml ievadāma tilpuma). Otrā atšķaidīšana jāveic nekavējoties (1 stundas laikā), kā norādīts 2. darbībā.

Parakstītās devas ievadīšanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma flakons.

2. darbība. otrā (galīgā) atšķaidīšana infūziju šķīduma sagatavošanai

2.1. darbība

Aseptiski atvelciet nepieciešamo koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma (10 mg/ml kabazitaksela) tilpumu ar graduētu šļirci, kam piestiprināta adata. Piemēram, 45 mg JEV TANA devai nepieciešami 4,5 ml koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma, kas sagatavots atbilstoši norādījumiem 1. posmā.

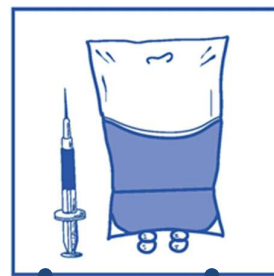
Tā kā uz šī šķīduma flakona sienām pēc sagatavošanas atbilstoši norādījumiem 1. posmā var saglabāties putas, vēlams atvilkšanas brīdī ievietot šļirci adatu vidū.



Koncentrāta-šķīdinātāja
maisījums 10 mg/ml

2.2. darbība

Injicējiet sterilā, PVH nesaturošā konteinerā ar 5% glikozes šķīdumu, vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Infūzijas šķīduma koncentrācijai jābūt no 0,10 mg/ml līdz 0,26 mg/ml.

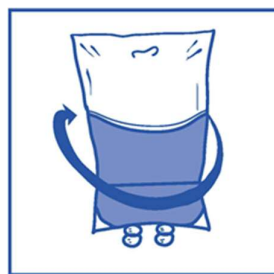


Nepieciešamais koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma tilpums

5% glikozes šķīdums vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums infūzijām

2.3. darbība

Noņemiet šļirci un samaisiet infūzijas maisa vai pudeles saturu manuāli ar kratīšanu.



2.4. darbība

Tāpat kā visu parenterāli ievadāmu līdzekļu gadījumā, sagatavotais infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Tā kā infūziju šķīdums ir pārsātināts, laika gaitā var veidoties kristāli. Tādā gadījumā šķīdumu nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.



Šķīdums infūzijām jāizmanto nekavējoties. Taču noteiktos apstākļos, kas norādīti iepriekš apakšpunktā **Derīguma termiņš un īpaši norādījumi par uzglabāšanu**, uzglabāšanas laiks pēc infūziju šķīduma sagatavošanas var būt ilgāks.

Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadīšanas metode

JEVTANA ievada 1 stundu ilgas infūzijas veidā.

Ievadīšanas laikā ieteicams izmantot infūziju sistēmas filtru ar nominālo poru izmēru 0,22 mikrometri (sauc arī par 0,2 mikrometru izmēru).

Infūziju šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai nedrīkst izmantot PVH infūziju maisus vai poliuretāna infūziju sistēmas.