

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JEVTANA 60 mg/1,5 mL infüzyonluk konsantre çözelti ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir mL konsantre 40 mg kabazitaksel içerir.

1,5 mL (nominal hacim) konsantre çözelti içeren bir şişe 60 mg kabazitaksel içerir.

Çözücünün tamamı ile seyreltilmesi sonrasında, çözeltinin kabazitaksel konsantrasyonu 10 mg/mL'dir

Not: Hem JEVTANA 60 mg/1,5 mL konsantre şişesi (doldurma hacmi: 73,2 mg kabazitaksel/1,83 mL) hem de çözücü şişesi (doldurma hacmi: 5,67 mL), hazırlama sırasında sıvı kaybını telafi etmek için fazla dolum içerir. Bu fazla dolum, beraberindeki solventin **tüm** içeriğiyle seyreltikten sonra 10 mg/mL kabazitaksel içeren solüsyonun oluşmasını sağlar.

Yardımcı maddeler:

Tek kullanımlık çözücü flakon 573,3 mg % 96'lık etanol içerir.

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti (steril) ve çözücü.

Konsantre açık sarı-kahverengimsi sarı renkte yağlı çözeltidir.

Çözücü berrak ve renksiz bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

JEVTANA, prednizon veya prednizolon ile kombine olarak, daha önce dosetaksel içeren bir rejim ile tedavi edilmiş metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastaların tedavisi için endikedir (bkz.Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

JEVTANA kullanımı sitotoksik uygulamasında uzmanlaşmış birimlerde ve antikanser kemoterapi kullanımında deneyimli bir hekimin gözetiminde yürütülmelidir. Hipotansiyon ve bronkospazm gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik uygun koşullar ve ekipman hazır bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Premedikasyon

Hipersensitivite riskini ve şiddetini azalmak amacıyla her JEVTANA uygulamasından en az 30 dakika önce aşağıdaki intravenöz ilaçlarla önerilen premedikasyon rejimi uygulanmalıdır:

- Antihistaminik (deksklorfeniramin 5 mg ya da difenhidramin 25 mg ya da eşdeğeri),
- Kortikosteroid (deksametazon 8 mg ya da eşdeğeri) ve

- H2 antagonisti (ranitidin ya da eşdeğeri) (bkz. Bölüm 4.4).

Antiemetik profilaksi önerilir; oral ya da gerektiğinde intravenöz olarak uygulanabilir.

Böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların önüne geçmek için, tedavi süresince hastada yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Pozoloji

Önerilen JEV TANA dozu 25 mg/m^2 olup, tedavi boyunca günde 10 mg prednizon ya da prednizolon kombinasyonu ile birlikte, 3 hafta aralıklarla 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Aşağıdaki advers reaksiyonların görüldüğü hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır (Dereceler, Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Ölçütlerine (CTCAE 4.0) göre verilmiştir:

Tablo 1 - Kabazitaksel ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyona göre doz ayarlaması

Advers Reaksiyonlar	Doz Ayarlaması
Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) dahil uygun tedaviye karşın 1 haftadan daha uzun süren derece ≥ 3 nötropeni	Nötrofil sayısı $>1.500 \text{ hücre/mm}^3$ olana dek tedavi ertelenir; daha sonra kabazitaksel dozu 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye düşürülür
Febril nötropeni veya nötropenik enfeksiyon	Düzelme veya rezolüsyon görülene kadar ve nötrofil sayısı $>1.500 \text{ hücre/mm}^3$ olana dek tedavi ertelenir; daha sonra kabazitaksel dozu 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye düşürülür.
Derece ≥ 3 diyare veya uygun tedavi, sıvı ve elektrolit replasmanına karşın devam eden diyare	Gelişme veya rezolüsyon görülene kadar tedavi ertelenir; daha sonra kabazitaksel dozu 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye düşürülür.
Derece ≥ 2 periferik nöropati	Düzelme görülene kadar tedavi ertelenir; daha sonra dozun 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye azaltılması düşünülür.

Eğer hastalar bu reaksiyonlardan herhangi birini 20 mg/m^2 dozda yaşamaya devam ederse, dozun 15 mg/m^2 'ye kadar azaltılması veya JEV TANA uygulamasının kesilmesi düşünülebilir. 20 mg/m^2 'nin altında doz alan hastalarda veriler sınırlıdır.

Uygulama şekli

JEV TANA intravenöz kullanım içindir.

Tıbbi ürünün hazırlanması ve uygulanması ile ilişkili yönergeler için bkz. Bölüm 6.6.

PVC infüzyon kabı ve poliüretan infüzyon setleri kullanılmamalıdır.

JEV TANA Bölüm 6.6'da belirtilen ürünler dışında başka bir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Kabazitaksel yaygın olarak karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda resmi klinik çalışmalar yürütülmemiştir. Önlem olarak, kabazitaksel karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanmamalıdır.

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar (total bilirubin > 1 ile $\leq 1,5$ x Normalin Üst Sınırı (NÜS) ya da aspartat aminotransferaz (AST) $> 1,5$ x NÜS) 20 mg/m²'ye azaltılmış kabazitaksel dozu almalıdır. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalara kabazitaksel uygulaması dikkatle ve güvenlik yakından takip edilerek yapılmalıdır.

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (total bilirubin $> 1,5$ ile $\leq 3,0$ x NÜS) maksimum tolere edilebilir doz (MTD) 15 mg/m² olmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi planlanacaksa kabazitaksel dozu 15 mg/m²'yi aşmamalıdır. Ancak, bu doz için kısıtlı etkililik verisi mevcuttur.

Kabazitaksel şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara (total bilirubin > 3 x NÜS) verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Kabazitaksel çok az miktarda böbreklerden atılır. Hemodiyaliz gerektirmeyen hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Mevcut durumları ve sınırlı miktardaki veriler nedeniyle son evre böbrek hastalığı [kreatinin klerensi (CLCR < 15 mL/dak/1,73 m²)] olan hastalar dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve tedavi süresi boyunca dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı

CYP3A'nın güçlü indükleyicileri veya güçlü inhibitörleri olan tıbbi ürünlerin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, hastalara güçlü bir CYP3A inhibitörü uygulanması gerekiyorsa kabazitaksel dozunun % 25 oranında azaltılması düşünülmelidir. (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Pediyatrik popülasyon:

JEVTANA'nın pediyatrik popülasyona yönelik bir kullanımı yoktur. Kabazitakselin çocuklardaki ve 18 yaşın altındaki ergenlerdeki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda kabazitaksel için özel bir doz ayarlanması önerilmez. (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kabazitaksele, diğer taksanlara polisorbata 80'e veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Nötrofil sayısının $< 1.500/\text{mm}^3$ 'den az olması
- Şiddetli hepatik yetmezlik (toplam bilirubin > 3 x NÜS) Aynı anda sarı humma aşısı ile bağışıklama (bkz. Bölüm 4.5)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Tüm hastalara, kabazitaksel infüzyonuna başlamadan önce premedikasyon yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Özellikle ilk ve ikinci infüzyon sırasında olmak üzere hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Hipersensitivite reaksiyonları kabazitaksel infüzyonuna başlanmasından sonra birkaç dakika içinde meydana gelebilir, bu nedenle hipotansiyon ve

bronkospazm tedavisi için uygun koşullar ve ekipman hazır bulunmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir ve yaygın döküntü/eritem, hipotansiyon ve bronkospazmı içerebilir. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kabazitaksel infüzyonu hemen kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastalarda JEVTANA tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Kemik iliği baskılanması

Kemik iliği baskılanması nötropeni, anemi, trombositopeni veya pansitopeni şeklinde ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4 “Nötropeni riski” ve “Anemisi olan hastalar”).

Nötropeni riski

Kabazitaksel tedavisi gören hastalar, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları ve/veya güncel kurumsal kılavuzlara göre nötropeni komplikasyonları (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik infeksiyon) riskinin düşürülmesi için profilaktik G-CSF alabilir. Klinik özellikleri açısından yüksek riskli olan (> 65 yaş, zayıf performans düzeyi, önceden geçirilmiş febril nötropeni atakları, önceden yapılan yoğun radyasyon uygulamaları, zayıf beslenme düzeyi veya eşlik eden diğer ciddi hastalıklar) ve bu özellikleri nedeniyle uzamış nötropenin komplikasyonlarına daha yatkın olan hastalarda, G-CSF ile primer profilaksi düşünülmelidir. G-CSF kullanımının nötropeni insidans ve şiddetini sınırladığı gösterilmiştir. Nötropeni kabazitaksel tedavisinde görülen en yaygın advers reaksiyondur (bkz. Bölüm 4.8). İlk siklus boyunca haftalık olarak ve daha sonraki siklusların başında tam kan sayımının izlenmesi gerekir; buna göre gerektiğinde doz ayarlaması yapılır.

Febril nötropeni ya da uygun tedaviye karşın uzamış nötropeni durumunda doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Ancak hastanın nötrofil sayısı $1.500/\text{mm}^3$ ve üzerine çıktığında tedaviye tekrar başlanır (bkz. Bölüm 4.3).

Gastrointestinal bozukluklar

Nötropeni ile birlikte veya nötropeni olmaksızın karın ağrısı, hassasiyet, ateş, inatçı kabızlık ve ishal gibi semptomlar ciddi gastrointestinal toksisitenin erken belirtileri olabilir ve derhal değerlendirilip derhal tedavi edilmelidir. Kabazitaksel tedavisinin geciktirilmesi veya kesilmesi gerekli olabilir.

Bulantı, kusma, diyare ve dehidratasyon riski

Kabazitaksel uygulamasının ardından diyare görülen hastalar, yaygın kullanılan antidiyareik ilaçlarla tedavi edilebilir. Hastanın rehidratasyonu için uygun önlemler alınmalıdır. Diyare, önceden abdominopelvik radyasyon uygulanmış olan hastalarda daha sık görülebilir. Dehidratasyon 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha sıktır. Hastaların rehidratasyonu ve başta potasyum olmak üzere, serum elektrolit düzeylerinin takibi ve düzeltilmesi için gereken önlemler alınmalıdır. Derece ≥ 3 diyarede tedavinin ertelenmesi ya da doz azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2). Bulantı ve kusması olan hastalar yaygın kullanılan antiemetiklerle tedavi edilebilir.

Ciddi gastrointestinal reaksiyon riski

Kabazitaksel ile tedavi edilen hastalarda, ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon, ileus ve kolit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Gastrointestinal komplikasyon gelişme riski en yüksek olan hastaların (nötropenisi olanlar, yaşlılar, aynı anda NSAİİ, antiagregan veya antikoagülan kullananlar, önceden pelvik radyoterapi almış olanlar, ülser veya gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal bir hastalık hikayesi olanlar) tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Periferik nöropati

Kabazitaksel alan hastalarda, periferik nöropati, periferik duyuşal nöropati (örn. pareteziler, dizesteziler) ve periferik motor nöropati olguları bildirilmiştir. Kabazitaksel tedavisi alan hastalar, ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma veya kuvvetsizlik gibi nöropati semptomlarının gelişmesi halinde, tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bu durum hakkında bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Nöropatinin varlığı veya ilerleyip ilerlemediği, her tedaviden önce hekim tarafından değerlendirilmelidir. Tedavi, semptomlar düzelene kadar ertelenmelidir. Persistan derece ≥ 2 periferik nöropatide, kabazitaksel dozu 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği riski

Sepsis, diyareye bağı cıddi dehidratasyon, kusma ve obstrüktif üropati ile ilişkili renal bozukluklar bildirilmiştir. Ölümcül sonlanımları olan olgular da olmak üzere böbrek yetmezliği gözlenmiştir. Bu durumda, nedenin saptanması için uygun önlemler alınmalı ve gözlenmesi durumunda hasta yoğun biçimde tedavi edilmelidir. Böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Kabazitakselle tedavi sırasında yeterli hidratasyon sağlanmalıdır. Hastalar, günlük idrar çıkışında anlamlı bir değışiklik olması halinde bu durumu hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Serum kreatinini başlangıçta, her kan sayımında ve hastanın idrar çıkışında bir değışiklik olduğunu bildirmesi halinde ölçülmelidir. Kabazitaksel tedavisi Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Ölçütleri 4 uyarınca $\geq$ Evre 3 böbrek yetmezliği gelişmesi halinde kesilmelidir.

Solunum hastalıkları

İnterstisyel pnömoni/pnömonit ve interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır ve ölümcül sonuçlanma ile ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Eğer yeni pulmoner semptomlar gelişirse veya pulmoner semptomlar kötüleşirse, hastalar yakından takip edilmeli, hızla araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Destekleyici bakım önlemlerinin erken kullanımı durumun iyileşmesine yardımcı olabilir. Teşhis konana kadar kabazitaksel tedavisinin geçici olarak durdurulması tavsiye edilir. Kabazitaksel tedavisini yeniden başlatmanın faydası dikkatlice değerlendirilmelidir.

Kardiyak aritmi riski

En sık taşikardi ve atrial fibrilasyon olmak üzere, kardiyak aritmiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) nötropeni veya febril nötropeni dahil olmak üzere bazı advers reaksiyonlar daha fazla görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

) Şiddetli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin $> 3 \times \text{NÜS}$) olan hastalarda JEVTANA tedavisi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Hafif (toplam bilirubin >1 ila $\leq 1,5 \times \text{NÜS}$ veya AST $>1,5 \times \text{NÜS}$) ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Anemisi olan hastalar

Kabazitaksel alan hastalarda anemi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kabazitaksel tedavisinden önce ve eğer hastalar anemi belirti veya semptomları gösteriyorsa ya da kan kaybı varsa hemoglobin ve hematokrit kontrol edilmelidir. Hemoglobin düzeyi <10 g/dl olan hastalarda dikkatli olunmalı ve klinik olarak gereken uygun önlemler alınmalıdır.

Etkileşimler

Kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını artırabileceği için güçlü CYP3A inhibitörleriyle birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). Güçlü bir CYP3A inhibitörü ile birlikte uygulama kaçınılmazsa, toksisite açısından yakın izleme ve kabazitaksel dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını azaltabileceğinden güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Yardımcı maddeler

Bu ilaç, her çözücü flakonunda 573 mg alkol (etanol) içermektedir. Bu ilacın dozundaki miktar, 11 mL bira veya 5 mL şaraptan daha azdır. Bu ilacın içindeki az miktardaki alkolün fark edilebilir bir etkisi olmayacaktır. Ancak karaciğer hastalığı olan, epilepsi ve alkolizm geçmişi olan hastalar gibi yüksek risk gruplarında özel önlem alınması gerekmektedir.

Doğum kontrol önlemi

Erkekler kabazitaksel tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6 ay boyunca doğum kontrol önlemleri almalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar kabazitakselin esas olarak CYP3A enzimi ile (% 80-90) metabolize olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2).

CYP3A inhibitörleri

Güçlü bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazolün (günde bir kez 400 mg) tekrarlı uygulanması, kabazitaksel klerensinde % 20'lik bir azalmaya yol açmıştır. Bu, EAA'da % 25'lik bir artışa karşılık gelmektedir. Bu nedenle, kabazitakselin plazma konsantrasyonlarında bir artış meydana gelebileceği için güçlü CYP3A inhibitörlerinin (ör. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, telitromisin, vorikonazol) eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Orta derecede bir CYP3A inhibitörü olan aprepitantın eş zamanlı uygulanmasının kabazitaksel klerensi üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

CYP3A indükleyicileri

Güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampinin (günde bir kez 600 mg) tekrarlayan uygulanması, kabazitaksel klerensinde % 21'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Bu artış EAA'da % 17'lik bir azalmaya karşılık gelmektedir. Bu nedenle, kabazitakselin plazma konsantrasyonlarında bir azalma meydana gelebileceği için, güçlü CYP3A indükleyicilerinin (örn. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Ayrıca hastaların St. John's Wort (Sarı kantaron) kullanımından da kaçınmaları gerekir.

OATP1B1

In vitro çalışmalarda, kabazitakselin Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptidlerinin (OATP1B1) taşıma proteinlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Özellikle infüzyon sırasında (1 saat) ve infüzyonun tamamlanmasını izleyen 20 dakika içinde, OATP1B1 substratları (örn. statinler, valsartan, repaglinid) ile etkileşim riski söz konusu olabilir. OATP1B1 maddelerinin kullanımı için infüzyondan önce 12 saat ve infüzyondan sonra en az 3 saatlik bir ara olması önerilir.

Aşılamalar

Kemoterapötik ajanlarla bağışıklığı zayıflamış olan hastalara canlı veya zayıflatılmış canlı aşılardan uygulanması ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara yol açabilir. Kabazitaksel uygulanan hastaların bir zayıflatılmış canlı aşıyla aşılanmasından kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktive aşılardan uygulanabilir; bununla beraber, bu aşılarla yanıt zayıf olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda yürütülmüş etkileşim çalışmalarına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda yürütülmüş etkileşim çalışmalarına ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Kabazitakselin kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması önerilmez. Erkek hastaların tedavi sırasında ve tedaviden sonra 6 ay boyunca prezervatif kullanması önerilir (bkz.Bölüm 4.6).

Doğum kontrolü önlemi

Kabazitakselin genotoksik riski nedeniyle (bkz. Bölüm 5.3), erkekler kabazitaksel tedavisi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasını izleyen 6 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Kabazitakselin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, maternotoksik dozlarda üreme toksisitesi (bkz. Bölüm 5.3) ve kabazitakselin plasenta engelini geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Diğer sitotoksik tıbbi ürünler gibi kabazitaksel de, ürüne maruz kalan gebe kadınlarda fetüse zarar verebilir.

Kabazitakselin kadınlarda kullanımı endike değildir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda mevcut farmakokinetik veriler kabazitaksel ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği (fertilite)

Hayvan çalışmaları kabazitakselin erkek sıçanlarda ve köpeklerde, fertilite üzerinde fonksiyonel bir etkiye neden olmadan üreme sistemini etkilediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bununla beraber, taksanların farmakolojik etkililiği, anojenik bir mekanizma yoluyla genotoksik potansiyelleri ve bu sınıftaki çeşitli bileşiklerin hayvan çalışmalarında fertilite

üzerinde gözlenen etkileri göz önünde bulundurulduğunda, insanlarda erkeklerin üreme yeteneği üzerindeki etkisi dışlanamaz.

Erkek gametler üzerindeki potansiyel etkiler ve seminal sıvı yoluyla potansiyel maruziyet nedeniyle, kabazitaksel ile tedavi edilen erkekler tedavi boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır ve son kabazitaksel dozundan sonra 6 aya kadar buna devam etmeleri önerilir. Seminal sıvı yoluyla potansiyel maruziyet nedeniyle, kabazitaksel ile tedavi edilen erkekler, tedavi boyunca başka bir kişi tarafından ejakülat ile teması önlemelidir.

Kabazitakselle tedavi edilen erkeklerin, tedavi öncesinde sperm saklanmasıyla ilgili danışmanlık alması önerilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kabazitaksel, yorgunluk ve baş dönmesine yol açabileceği için , araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta derecede bir etkiye sahiptir. Tedavi sırasında bu advers reaksiyonların görüldüğü hastaların araç veya makine kullanmaması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

JEVTANA'nın prednizon ya da prednizolon ile kombinasyon halinde kullanımının güvenliliği, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan ve her üç haftada bir 25 mg/m² kabazitaksel ile tedavi edilen toplam 1.092 hastayı kapsayan 3 randomize, açık etiketli, kontrollü çalışmada (TROPIC, PROSELICA ve CARD)değerlendirilmiştir. Hastalara ortalama 6 ila 7 kür kabazitaksel verilmiştir.

Bu 3 çalışmanın toplu analizinden elde edilen olaylar aşağıda ve tablo halindeki listede sunulmaktadır.

En sık görülen tüm derecelerdeki advers reaksiyonlar anemi (% 99), lökopeni (% 93) nötropeni (% 87,9), trombositopeni (% 41,1), diyare (% 42,1), yorgunluk (% 25) ve asteni (% 15,4) olmuştur. Hastaların en az % 5'inde meydana gelen en yaygın ≥ 3 advers reaksiyonlar nötropeni (% 73,1), lökopeni (% 59,5), anemi (% 12), febril nötropeni (% 8) ve diyare (% 4,7) olmuştur.

Kabazitaksel alan hastalarda advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin sonlandırılması, 3 çalışmada da benzer sıklıkta meydana gelmiştir (TROPIC'te % 18,3, PROSELICA'da % 19,5 ve CARD'da % 19,8). Kabazitakselin sonlandırılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyonlar (> % 1) hematüri, yorgunluk ve nötropeni olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık kategorilerine göre Tablo 2'de listelenmiştir. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar şiddetliden hafife doğru sıralanmıştır. Advers reaksiyonların yoğunluğu CTCAE 4'a göre (derece $\geq 3 = G \geq 3$) derecelendirilmiştir. Tüm derecelerdeki sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/100$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerle hesaplanamıyor).

Tablo 2: Toplu analizden kabazitakselin prednizon veya prednizolon ile kombinasyonu bildirilen advers reaksiyonlar ve hematolojik anormallikler (n=1092)

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Tüm sınıflar n (%)			Derece ≥ 3 n (%)
		Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	
Enfeksiyonlar ve infestasyonlar	Nötropenik enfeksiyon/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septik şok			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Selülit			8 (0,7)	3 (0,3)
	İdrar yolu enfeksiyonu		103 (9,4)		19 (1,7)
	İnfluenza		22 (2)		0
	Sistit		22 (2)		2 (0,2)
	Üst solunum yolu enfeksiyonu		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Kandidiyazis		11 (1)		1 (< 0,1)
Kan ve lenf sistem hastalıkları	Nötropeni ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemi ^a	1.073 (99)			130 (12)
	Lökopeni ^a	1.008 (93)			645 (59,5)
	Trombositopeni ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febril nötropeni		87 (8)		87 (8)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık			7 (0,6)	0
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştah azalması	192 (17,6)			11 (1)
	Dehidrasyon		27 (2,5)		11 (1)
	Hiperglisemi		11 (1)		7 (0,6)
	Hipokalemi			8 (0,7)	2 (0,2)
Psikolojik bozuklukları	Uykusuzluk		45 (4,1)		0
	Anksiyete		13 (1,2)		0
	Zihin bulanıklığı		12 (1,1)		2 (0,2)
Sinir sistemi hastalıkları	Disguzi		64 (5,9)		0
	Tat alma bozukluğu		56 (5,1)		0
	Periferik nöropati		40 (3,7)		2 (0,2)
	Periferik duyuşal nöropati		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polinöropati			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezi		46 (4,2)		0
	Hipoestezi		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Baş dönmesi		63 (5,8)		0
	Baş ağrısı		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letarji		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Siyatik ağrısı			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Göz hastalıkları	Konjonktivit		11 (1)		0
	Gözyaşı artışı		22 (2)		0
Kulak ve labirent hastalıkları	Tinnitus (kulak çınlaması)			7 (0,6)	0

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Tüm sınıflar n (%)			Derece ≥ 3 n (%)
		Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Kardiyak hastalıkları*	Atriyal fibrilasyon		14 (1,3)		5 (0,5)
	Taşikardi		11 (1)		1 (<0,1)
Vasküler hastalıkları	Hipotansiyon		38 (3,5)		5 (0,5)
	Derin ven trombozu		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertansiyon		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatik hipotansiyon			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Sıcak basması		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Kızarma			9 (0,8)	0
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Nefes darlığı		97 (8,9)		9 (0,8)
	Öksürük		79 (7,2)		0
	Orofaringeal ağrı		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Akciğer Pnomoni		26 (2,4)		16 (1,5)
	Pulmoner emboli		30 (2,7)		23 (2,1)
Gastrointestinal hastalıkları	İshal	460 (42,1)			51 (4,7)
	Mide bulantısı	347 (31,8)			14 (1,3)
	Kusma	207 (19)			14 (1,3)
	Kabızlık	202 (18,5)			8 (0,7)
	Karın ağrısı		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsi		53 (4,9)		0
	Üst karın ağrısı		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroid		22 (2)		0
	Gastroözofageal reflü hastalığı		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektal kanama		14 (1,3)		4 (0,4)
	Kuru ağız		19 (1,7)		2 (0,2)
	Karın şişliği		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatit		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrit			10 (0,9)	
	Kolit*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinal perforasyon			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Gastrointestinal kanama			2 (0,2)	1 (<0,1)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi		80 (7,3)		0
	Kuru cilt		23 (2,1)		0
	Eritem			8 (0,7)	0
	Tırnak bozukluğu		18 (1,6)		0
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralji		88 (8,1)		9 (0,8)
	Ekstremitelerde ağrı		76 (7)		9 (0,8)
	Kas spazmları		51 (4,7)		0
	Miyalji		40 (3,7)		2 (0,2)

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Tüm sınıflar n (%)			Derece ≥ 3 n (%)
		Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	
	Kas-iskelet göğüs ağrısı		34 (3,1)		3 (0,3)
	Kas zayıflığı		31 (2,8)		1 (0,2)
	Yan ağrısı		17 (1,6)		5 (0,5)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut böbrek yetmezliği		21 (1,9)		14 (1,3)
	Böbrek yetmezliği			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disüri		52 (4,8)		0
	Renal kolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematüri	205 (18,8)			33 (3)
	Pollakiüri		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefroz		25 (2,3)		13 (1,2)
	İdrar retansiyonu		36 (3,3)		4 (0,4)
	İdrar kaçırmak		22 (2)		0
	Üreter tıkanıklığı			8 (0,7)	6 (0,5)
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Pelvik ağrı		20 (1,8)		5 (0,5)
Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları	Yorgunluk	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteni	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pireksi		90 (8,2)		5 (0,5)
	Periferik ödem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Mukozal inflamasyond		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Ağrı		36 (3,3)		7 (0,6)
	Göğüs ağrısı		11 (1)		2 (0,2)
	Ödem			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Titreme		12 (1,1)		0
	Kırgınlık		21 (1,9)		0
	Kilo kaybı		81 (7,4)		0
Araştırmalar	Aspartat aminotransferaz artışı		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Transaminaz seviyelerinde artış			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a Laboratuvar değerlerine dayalı

* Aşağıdaki ayrıntılı bölüme bakınız

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Nötropeni ve ilgili klinik olaylar

G-CSF kullanımının nötropeni insidansını ve şiddetini sınırladığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Laboratuvar verilerine göre derece ≥ 3 nötropeni insidansı, G-CSF kullanımına bağlı olarak % 44,7 ile % 76,7 arasında değişmektedir; en düşük insidans G-CSF profilaksisi kullanıldığında rapor edilmiştir. Benzer şekilde, derece ≥ 3 febril nötropeni insidansı % 3,2 ila % 8,6 arasında değişmektedir.

Bazı vakalarda ölümcül sonuçlara yol açan nötropenik komplikasyonlar (febril nötropeni, nötropenik enfeksiyon/sepsis ve nötropenik kolit dahil), birincil G-CSF profilaksisi kullanıldığında hastaların % 4'ünde, aksi durumda hastaların % 12,8'inde rapor edilmiştir.

Kardiyak hastalıklar ve aritmiler

Birleştirilmiş analizde hastaların % 5,5'inde kardiyak olaylar rapor edilmiştir ve bunların % 1,1'inde derece ≥ 3 kardiyak aritmiler gözlenmiştir. Kabazitakselde taşikardi insidansı % 1 olup, bunların % 0,1'inden azı derece ≥ 3 ' tür. Atrial fibrilasyon görülme sıklığı % 1,3 idi. 2 hastada (% 0,2) kalp yetmezliği vakası rapor edilmiş olup, bunlardan biri ölümcül sonuca neden olmuştur.

Bir hastada (% 0,3) ölümcül ventriküler fibrilasyon, 3 hastada (% 0,5) kalp durması bildirilmiştir. Araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda hiçbirinin akraba olduğu düşünülmemiştir.

Hematüri

Birleştirilmiş analizde hematüri performansı tüm derecelerde 25 mg/m²'de % 18,8 olmuştur (bkz. Bölüm 5.1). Hastalığın ilerlemesi, enstrümantasyon, enfeksiyon veya antikoagülan/NSAİİ/asetilsalisilik asit tedavisi gibi karışıklık yaratan nedenler vakaların neredeyse yarısında gözlenmiştir.

Laboratuvar bulguları

Birleştirilmiş analizde derece ≥ 3 anemi, AST, ALT ve bilirubin artışı insidansı sırasıyla % 12 % 1,3, % 1 ve % 0,5 olmuştur.

Gastrointestinal bozukluklar

Kolit (enterokolit ve nötropenik enterokolit dahil) ve gastrit gözlemlenmiştir. Gastrointestinal kanama, gastrointestinal perforasyon ve ileus (bağırsak tıkanıklığı) da rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Solunum hastalıkları

Bazen ölümcül olan interstisyel pnömoni/pnömonit ve interstisyel akciğer hastalığı vakaları bilinmeyen (eldeki veriler ile tahmin edilemeyen) sıklıkta raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Hemorajik sistit de dahil olmak üzere radyasyon hatırlatma fenomenine bağlı sistit nadir olarak rapor edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

bkz. Bölüm 4.2

Diğer özel popülasyonlar

Yaşlı popülasyon

Prostat kanseri çalışmalarında kabazitaksel 25 mg/m² ile tedavi edilen 1.092 hastadan 755'i 65 yaş üzeri, 238'i ise 75 yaşın üzerindedir.

Aşağıdaki hematolojik olmayan advers reaksiyonlar, genç hastalara kıyasla 65 yaş ve üzeri hastalarda $\geq$ % 5 daha yüksek oranlarda rapor edilmiştir: Yorgunluk (% 33,5'e karşı % 23,7), asteni (% 23,7'ye karşı % 14,2), kabızlık (% 20,4 ve % 14,2), nefes darlığı (% 10,3 ve % 5,6), klinik nötropeni (% 90,9'a karşı % 81,2) ve trombositopeni (% 48,8'e karşı % 36,1).

Derece ≥ 3 nötropeni ve febril nötropeni, her iki yaş grubu arasında en yüksek fark oranlarıyla rapor edilmiştir (< 65 yaşındaki hastalarla karşılaştırıldığında ≥ 65 yaşındaki hastalarda sırasıyla % 14 ve % 4 daha yüksek) (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kabazitakselin bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımının beklenen komplikasyonları kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal bozukluklar gibi advers reaksiyon alevlenmesinden oluşur.

Doz aşımında hasta özel bir birime alınmalı ve yakından izlenmelidir. Doz aşımı saptandıktan sonra hastalara hemen terapötik G-CSF uygulanmalıdır. Diğer uygun semptomatik önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar , bitkisel alkaloidler ve diğer doğal ürünler, taksanlar

ATC Kodu: L01CD04

Etki mekanizması

Kabazitaksel bir antineoplastik ilaç olup hücrelerin mikrotübüler ağını bozarak etki göstermektedir. Kabazitaksel tubulin’e bağlanır ve tubulinin mikrotübüllere girişini destekler ve aynı zamanda bu beraberliğin bozulmasını engeller. Bu durum mitotik ve interfaz hücresel işlevlerin inhibisyonuna yol açacak biçimde mikrotübül stabilizasyonuna yola açar.

Farmakodinamik etkiler

Kabazitaksel, farelerde ileri insan tümörü ksenograflarında geniş bir antitümör aktivite göstermiştir. Kabazitaksel dosetaksele duyarlı tümörlere karşı aktiftir. İlave olarak, kabazitaksel dosetaksel dahil olmak üzere kemoterapiye duyarsız tümör modellerinde de aktivite göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Prednizon ya da prednizolon kombinasyonunda JEVTANA etkililik ve güvenliliği, önceden dosetaksel içeren rejim ile tedavi görmüş metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında yürütülen randomize, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmasında (EFC6193) değerlendirilmiştir.

Genel sağkalım (GS), çalışmanın etkililik sonlanım noktasıdır. İkincil sonlanım noktaları arasında progresyonsuz sağkalım [PFS (randomizasyondan tümörün ilerlemesine, prostatik spesifik antijenin (PSA) ilerlemesine, ağrının ilerlemesine veya herhangi bir nedene bağlı ölüme (hangisi önce meydana gelirse) kadar geçen süre olarak tanımlanır)], solid tümörlerde

yanıt değerlendirme kriterlerine (RECIST) dayalı tümör yanıt oranı, PSA ilerlemesi (PSA'ya yanıt vermeyenlerde veya yanıt verenlerde sırasıyla $\geq$ % 25 artış veya $>$ % 50 olarak tanımlanır) PSA yanıtı (serum PSA seviyelerinde en az % 50 azalma), ağrı ilerlemesi [McGill-Melzack anketindeki mevcut ağrı yoğunluğu (PPI) ölçeği ve bir analjezik skoru (AS) kullanılarak değerlendirilir] ve ağrı yanıtı (2- olarak tanımlanır) AS'de eş zamanlı bir artış olmadan başlangıç medyan ÜFE'sinden 2 puan daha fazla bir azalma veya eş zamanlı ağrı artışı olmaksızın analjezik kullanımında başlangıç ortalama AS'sine göre $\geq$ % 50 azalma olarak tanımlanır.

Toplam 755 hasta, en fazla 10 döngü boyunca 3 hafta ara ile günde 10 mg oral prednizon ya da prednizolon eşliğinde JEVTANA 25 mg/m² I.V. (n = 378) ya da mitoksantron 12 mg/m² I.V.v tedavilerine randomize edilmiştir (n=377).

Çalışmaya 18 yaşından büyük, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olup RECIST ölçütleri ile ölçülebilir ya da ölçülemeyen hastalığı olup PSA düzeyinde yükselme ya da yeni lezyon saptanmış olan ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 0- 2 arasındaki hastalar katılmıştır. Hastaların nötrofil sayısı $>$ 1.500/mm³, trombosit sayısı $>$ 100.000 /mm³, hemoglobin $>$ 10 gr/dL, kreatinin $<$ 1,5 x NÜS, total bilirubin $<$ 1 x NÜS, AST ve ALT $<$ 1,5 x NÜS olması istenmiştir.

Son 6 ayda konjestif kalp yetmezliği ya da miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar ya da kontrolsüz kardiyak aritmi, anjina pectoris ve/veya hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Yaş, ırk ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumunu (0-2) içeren demografik veriler tedavi grupları arasında dengelenmiştir. JEVTANA grubunda ortalama yaş 68 (46-92) dir. Irksal dağılım % 83,9 Kafkas, % 6,9 Asyalı/Doğulu, % 5,3 Siyah ve % 4 Diğerleri şeklindedir.

Medyan siklus sayısı JEVTANA grubunda 6 ve mitoksantron grubunda 4 olmuştur. Çalışma tedavisini tamamlayan (10 siklus) hasta oranı JEVTANA grubunda % 29,4 ve karşılaştırma grubunda % 13,5 olmuştur.

Toplam sağkalım JEVTANA grubunda mitoksantron grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur (15,1 aya 12,7 ay); ölüm riskinde mitoksantron grubuna göre % 30 azalma saptanmıştır.

59 hastadan oluşan bir alt grup daha önce $<$ 225 mg/m² kümülatif dozda dosetaksel almıştır (JEVTANA kolunda 29 hasta, mitoksantron kolunda 30 hasta). Bu hasta grubunda genel sağkalım açısından anlamlı bir fark yoktur [TO (% 95 GA) 0,96 (0,49-1,86)].

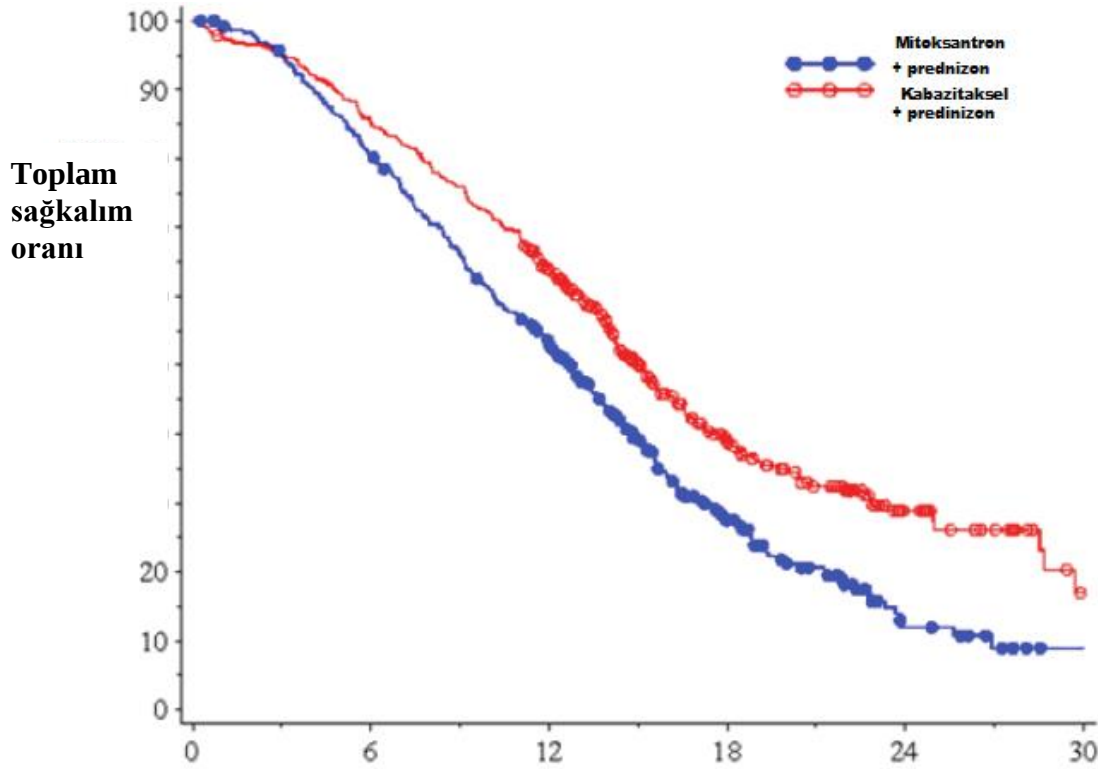
Tablo 2 - EFC6193 çalışmasında metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarının tedavisinde JEVTANA etkililiği

	JEVTANA + prednizon n=378	mitoksantron + prednizon n=377
Toplam sağkalım		
Ölen hasta sayısı (%)	234 (% 61,9)	279 (% 74)
Medyan sağkalım (ay) (% 95 Güvenlilik aralığı)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)

oranı (TO) ¹ (% 95 Güvenlilik aralığı)	0,7 (0,59-0,83)	
p değeri	< 0,0001	

¹Cox modeline göre hesaplanan TO; tehlike oranının 1'den küçük olması JEVTANA lehinedir.

Şekil 1: Kaplan Meier toplam sağkalım eğrileri (EFC6193)



	Risk altındaki hasta sayısı		Zaman (ay)			
Mitoksantron +prednizon	377	300	188	67	11	1
Kabazitaksel +prednizon	378	321	231	90	28	4

JEVTANA kolunda mitoksantron koluna göre anlamlı PFS düzelmesi saptanmıştır, 2,8 (2,4-3) aya 1,4 (1,4-1,7), TO (% 95 GA) 0,74 (0,64-0,86), p< 0,0001.

JEVTANA kolunda mitoksantron koluna göre tümör yanıtı oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur: % 14,4 (% 95 GA: 9,6-19,3) - % 4, 4 (% 95 GA: 1,6-7,2) (p= 0, 0005).

JEVTANA kolunda PSA ikincil sonlanımları pozitif bulunmuştur. JEVTANA kolundaki hastalarda 6,4 ay (% 95 GA: 5,1-7,3) ve mitoksantron kolundaki hastalarda 3,1 ay (% 95 GA: 2,2-4,4) olup TO 0,75 ay (% 95 GA: 0,63-0,90) bulunmuştur, p= 0,0010. PSA yanıtı JEVTANA kolunda % 39,2 (% 95 GA: 33,9-44,5) ve mitoksantron kolunda % 17,8 (% 95 GA: 13,7-22) bulunmuştur (p = 0,0002).

Ağrı progresyonu ve ağrı yanıtında tedavi kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çok merkezli, çok uluslu, randomize, açık etiketli bir faz III eşit etkililik çalışmasında (EFC11785 çalışması), önceden dosetaksel içeren bir rejim ile tedavi edilen metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli 1.200 hasta 25 mg/m² (n = 602) veya 20 mg / m² (n = 598) kabazitaksel alacak şekilde randomize edilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası genel sağkalım (GS) olmuştur.

Bu çalışma, 25 mg/m² ile karşılaştırıldığında kabazitaksel 20 mg/m²'nin eşit etkinliliğini gösterme konusundaki primer amacı karşılamıştır (bkz. Tablo 3). 20 mg/m² grubuna (% 29,5) kıyasla 25 mg/m² grubunda (% 42,9) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir hasta yüzdesi (p < 0,001) PSA yanıtı göstermiştir. 25 mg/m²'lik doza göre 20 mg/m² alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek PSA progresyon riski gözlenmiştir (TO 1.195; % 95 GA: 1.025 ila 1.393). Diğer sekonder sonlanım noktaları (PFS, tümör ve ağrı yanıtı, tümör ve ağrı progresyonu ve dört FACT-P alt kategorisi) bakımından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.

Tablo 3 - EFC11785 çalışmasında kabazitaksel 25 mg/m² kolu ile kabazitaksel 20 mg/m² kolu için genel sağkalım (tedavi amaçlı analiz) – Primer etkililik sonlanım noktası

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Genel sağkalım		
Ölüm sayısı, n (%)	497 (% 83,1)	501 (% 83,2)
Medyan sağkalım (% 95 GA) (ay)	13,4(12,19'dan 14,88'e)	14,5(13,47'den 15,28'e)
Tehlike Oranı^a		
CBZ25+PRED'e karşı	1.024	-
1 yanlı % 98,89 UCI	1.184	-
1 yanlı % 95 LCI	0,922	-

CBZ20=Kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25= Kabazitaksel 25 mg/m², PRED=Prednizon/Prednizolon GA=Güven aralığı, LCI=Güven aralığının alt sınırı, UCI=Güven aralığının üst sınırı

^a Tehlike oranı Cox Oransal Tehlikeler regresyon modeli kullanılarak tahmin edilir. 1'den küçük bir tehlike oranı 25 mg/m²'ye kıyasla 20 mg/m² ile riskin daha düşük olduğunu gösterir

Kabazitaksel 25 mg/m²'nin EFC11785 çalışmasında gözlenen güvenlilik profili, EFC6193 çalışmasında gözlemlenene kalitatif ve kantitatif olarak benzer bulunmuştur. EFC11785 çalışması, kabazitaksel 20 mg/m² dozu için daha iyi bir güvenlilik profili göstermiştir.

Tablo 4 - EFC11785 çalışmasında kabazitaksel 25 mg/m² kolu ile kabazitaxel 20 mg/m² kolu için güvenlilik verilerinin özeti

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Medyan kür sayısı/medyan tedavi süresi	6/ 18 hafta	7/ 21 hafta

25 mg/m²'den 20 mg/ m²'ye :

Doz azaltımı yapılan hasta sayısı	20 mg/m ² 'den 15 mg/m ² 'ye: 58 (% 10)	128 (% 21,5)
n (%)	15 mg/m ² 'den 12 mg/m ² 'ye: 9 (% 1,6)	20 mg/m ² 'den 15 mg/m ² 'ye: 19 (% 3,2)
		15 mg/m ² 'den 12 mg/m ² 'ye: 1 (% 0,2)

Tüm derecelerdeki advers reaksiyonlar^a (%)

Diyare	30,7	39,8
Bulantı	24,5	32,1
Yorgunluk	24,7	27,1
Hematüri	14,1	20,8
Asteni	15,3	19,7
İştah azalması	13,1	18,5
Kusma	14,5	18,2
Konstipasyon	17,6	18
Sırt ağrısı	11	13,9
Klinik nötropeni	3,1	10,9
İdrar yolları enfeksiyonu	6,9	10,8
Periferik duyuşal nöropati	6,6	10,6
Disguzi	7,1	10,6

Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar^b (%)

Klinik nötropeni	2,4	9,6
Febril nötropeni	2,1	9,2

Hematolojik anormallikler^c (%)

Derece ≥ 3 nötropeni	41,8	73,3
Derece ≥ 3 anemi	9,9	13,7
Derece ≥ 3 trombositopeni	2,6	4,2

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

a İnsidansı % 10'un üzerinde olan tüm derecelerdeki advers reaksiyonlar

b İnsidansı % 5'ten yüksek olan derece ≥ 3 advers reaksiyonlar

c Laboratuvar değerlerine göre

Prospektif, çok uluslu, randomize, aktif kontrollü ve açık etiketli bir faz IV çalışmasında (LPS14201/CARD çalışması), metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) olan ve daha önce herhangi bir sırayla dosetaksel içeren bir rejim ve bir AR ile tedavi edilmiş olan 255 hasta -hedefe yönelik ajan (abirateron veya enzalutamid, tedavi başlangıcından sonraki 12 ay içinde hastalık ilerlemesi ile), 3 haftada bir JEV-TANA 25 mg/m² artı günlük 10 mg prednizon/prednizolon (n=129) veya AR-hedefli ajanlar (n=129) almak üzere randomize edilmiştir (abirateron 1.000 mg günde bir kez artı prednizon/prednizolon 5 mg günde iki kez veya enzalutamid 160 mg günde bir kez) (n=126). Prostat Kanseri Çalışma Grubu-2 (PCWG2)

tarafından tanımlanan radyografik progresyonsuz sağkalım (rPFS), birincil son noktadır. İkincil son noktalar arasında genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, PSA yanıtı ve tümör yanıtı yer almaktadır.

Tedavi kolları arasında demografi ve hastalık özellikleri dengelenmiştir. Başlangıçta genel ortalama yaş 70 ve hastaların % 95'inin ECOG PS'si 0 ila 1 arasındadır. Ortalama Gleason skoru ise 8'dir. Hastaların yüzde altmış biri (% 61) önceki dosetaksel dozundan sonra daha önce AR hedefli bir ajanla tedavi görmüştür.

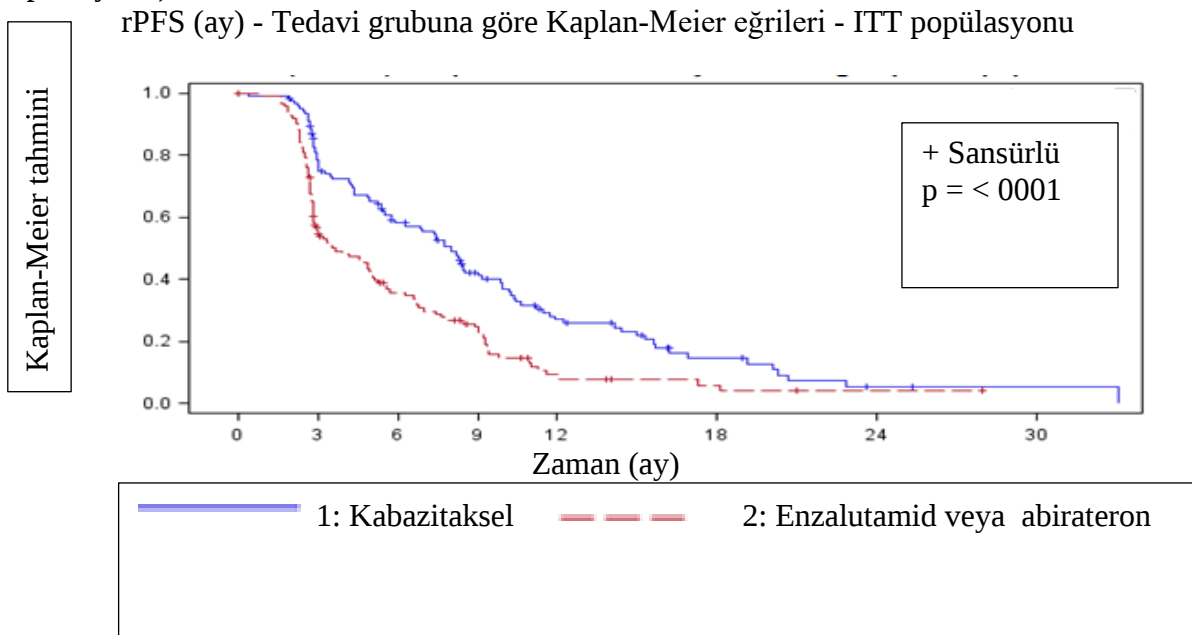
Çalışma etkinlik sonlanım noktasına ulaşmıştır: rPFS, AR hedefli ajanla karşılaştırıldığında JEVTANA ile anlamlı derecede daha uzundur (sırasıyla 8 ay ve 3,7 ay), AR hedefli ajanla karşılaştırıldığında radyografik ilerleme riskinde % 46 azalma gözlenmiştir (bkz. Tablo 5 ve Şekil 2).

Tablo-6 Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastaların tedavisinde CARD çalışmasında JEVTANA'nın etkinliği (Tedaviye yönelik analiz) – Radyografik progresyonsuz hayatta kalma (Rpfs)

	JEVTANA + prednizon / prednizolon + G-CSF n = 129	AR- hedeflenen ajan: Abirateron + prednizon / prednizolon or Enzalutamid n=126
Sonlandırma tarihindeki etkinlik sayısı (%)	95 (% 73.6)	101 (% 80,2)
Medyan rPFS (ay) (% 95 GA)	8 (5,7 ile 9,2)	3,7 (2,8 ile 5,1)
Tehlike oranı (TO) (% 95 GA)		0,54 (0,4 ve 0,73)
p-değer ¹		< 0,0001

¹ Katmanlı log-sıra testi, anlamlılık eşiği = 0,05

Şekil 2- Etkinlik sonlanım noktası: Radyografik PFS'nin Kaplan-Meier grafiği (ITT Popülasyonu)



Risk altındaki hasta sayısı

1	129	91	64	41	23	9	2	1
2	126	81	36	22	7	3	1	0

Onay işaretleri sansürlenmiş verileri belirtir.

Randomizasyondaki sınıflandırma faktörlerine dayalı olarak rPFS için planlanmış alt grup analizleri, kabazitakselden daha önce AR-hedefli bir ajan almış olan hastalar ve daha önce docetaxel'den sonra AR-hedefli bir ajan almış olan hastalarda tehlike oranı 0,48 (% 95 GA: 0,32 ila 0,70) şeklindedir.

JEVTANA, genel sağkalım da dahil olmak üzere alfa korumalı anahtar ikincil son noktaların her biri için AR hedefli karşılaştırıcılardan istatistiksel olarak üstündür. (JEVTANA kolu için 13,6 ay, AR hedefli ajan kolu için 11 ay, TO 0,64, % 95 GA: 0,46 ila 0,89; $p=0,008$), Progresyonsuz sağkalım (JEVTANA kolu için 4,4 ay, AR hedefli ajan kolu için 2,7 ay, TO 0,52; % 95GA: 0,4 ila 0,68), doğrulanmış PSA yanıtı (JEVTANA kolu için % 36,3 ve AR-hedefli ajan kolu için % 14,3) AR-hedefe yönelik ajan kolu, $p=0,0003$) ve en iyi tümör yanıtı (JEVTANA kolu için % 36,5'e karşılık AR-hedefli ajan kolu için % 11,5, $p=0,004$).

JEVTANA 25 mg/m²'nin CARD çalışmasında gözlemlenen güvenlik profili genel olarak TROPIC ve PROSELICA çalışmalarında gözlemlenenlerle tutarlı olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Derece ≥ 3 advers olayların görülme sıklığı JEVTANA kolunda % 53,2 iken AR hedefli ajan kolunda % 46'dır. Derece ≥ 3 ciddi advers olayların görülme sıklığı JEVTANA kolunda % 31,7 iken AR hedefli ajan kolunda % 37,1 dir. Advers olaylar nedeniyle çalışma tedavisini kalıcı olarak bırakan hastaların görülme sıklığı JEVTANA kolunda % 19,8 iken AR hedefli ajan kolunda % 8,1 idi. Ölümle sonuçlanan advers olay yaşayan hastaların görülme sıklığı JEVTANA kolunda % 5,6 iken AR hedefli ajan kolunda % 10,5'dir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında prostat kanseri endikasyonunda JEVTANA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (Pediyatrik kullanıma yönelik bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

JEVTANA, toplam 39 pediyatrik hastada (çalışmanın faz 1 kısmı için 4 ila 18 yaşları arasında ve faz 2 kısmı için 3 ila 16 yaşları arasındaki hastalar) yapılmış bir açık etiketli, çok merkezli Faz 1/2 çalışmasında değerlendirilmiştir. Faz 2 kısmı, 30 mg/m² ile tedavi edilen ve tekrarlayan veya refrakter diffüz intrinsik pontin gliyomu (DIPG) ve yüksek dereceli gliyom (HGG) izlenen pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak kabazitakselin etkililiğini göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

İleri solid tümör (n=69), metastatik meme kanseri (n=34) ve metastatik prostat kanseri (n=67) hastalarını içeren 170 hastada bir popülasyon farmakokinetik analizi yürütülmüştür. Bu hastalar haftada bir veya 3 haftada bir 10 -30 mg/m² dozda kabazitaksel kullanmıştır.

Emilim

25 mg/m² kabazitakselin 1 saatlik IV uygulaması ardından metastatik prostat kanseri hastalarında (n=67), C_{maks} 226 ng/ml (Değişim katsayısı (CV): % 107) olup, bu değere 1 saatlik infüzyon sonunda ulaşılmıştır (T_{maks}). Ortalama EAA 991 ng.saat/mL (CV: % 34) olmuştur.

İleri solid tümörü olan hastalarda (n=126) 10-30 mg/m² doz aralığında doz oransallığında majör sapma gözlenmemiştir.

Dağılım

Kararlı durumda dağılım hacmi (V_{ss}) 4870 litre olarak (2640 L/m^2 medyan vücut yüzey alanı (VYA) $1,84 \text{ m}^2$ olan bir hasta için) bulunmuştur.

İn vitro, kabazitakselin insanda serum proteinlerine bağlanma oranı % 89-92 olup 50.000 ng/ml konsantrasyona dek saturasyon sağlanmamıştır. Kabazitaksel esas olarak insanda serum albüminine (% 82) ve lipoproteinlerine (% 87,9 HDL, % 69,8 LDL ve % 55,8 VLDL) bağlanır. *İn vitro* koşullarda insan kanında kan-plazma konsantrasyon oranı 0,9 - 0,99 olup kabazitakselin kan ve plazmaya dağılımının eşit olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon

Kabazitaksel karaciğerde yaygın biçimde metabolize olur (>% 95), esas olarak CYP3A4 izoenzimi metabolizmadan sorumludur (% 80-90). Kabazitaksel insan plazmasında dolaşımdaki temel bileşiktir. Plazmada yedi metabolit saptanmıştır (O-demetilasyondan ortaya çıkan 3 aktif metaboliti de içeren); temel bir metabolit ana ilaç maruziyetinin % 5'inden sorumludur. İnsanda idrar ve feçes ile yaklaşık 20 kabazitaksel metaboliti atılmaktadır.

İn vitro çalışmalara dayanarak, kabazitaksel ile klinik olarak ilişkili konsantrasyonlarda esas olarak CYP3A'nın substratı olan tıbbi ürünler için potansiyel inhibisyon riski mevcuttur. Ancak bir klinik çalışma kabazitakselin (1 saatlik tek infüzyon olarak uygulanan 25 mg/m^2) CYP3A'nın bir prob substratı olan midazolamın plazma seviyelerini değiştirmediğini göstermiştir. Bu nedenle, terapötik dozlarda CYP3A substratlarının kabazitaksel ile birlikte hastalara uygulanmasının herhangi bir klinik etkiye sahip olması beklenmemektedir.

Diğer CYP enzimlerinin (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ve 2D6) substratları olan tıbbi ürünlerin inhibisyonuna ilişkin potansiyel bir risk bulunmadığı gibi, CYP1A, CYP2C9 ve CYP3A substratları olan tıbbi ürünlerde kabazitakselin potansiyel indüksiyon riski yoktur. Kabazitaksel, *in vitro* koşullarda varfarinin CYP2C9 'un aracılık ettiği ve 7-hidroksivarfarine dönüştüğü majör transformasyon yolağını baskılamamıştır. Bu nedenle *in vivo* koşullarda kabazitaksel ile varfarin arasında farmakokinetik etkileşim beklenmez.

Kabazitakselin Çoklu İlaç Direnç Proteinleri (ÇDP), Organik Katyon Taşıyıcısı OKT1, P-glikoprotein (PgP) (digoksin, vinblastin), meme kanseri rezistan proteinler (metotreksat) ve Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptidler (OATP1B3) (CCK8) ile etkileşim riski *in vivo* koşullarda 25 mg/m^2 dozda olası değildir. OATP1B1 (Estradiol-17 β -glukuronit) taşıyıcısı ile etkileşim riski, özellikle infüzyon süresi (1 saat) ve infüzyon tamamlandıktan sonraki 20 dakika içinde söz konusudur.

İn vitro kabazitaksel, çoklu ilaca dirençli proteinleri (MRP) [MRP1 ve MRP2 veya organik katyon taşıyıcısı (OCT1)] inhibe etmemiştir. Kabazitaksel, klinikte gözlemlenenin en az 15 katı konsantrasyonlarda P-glikoprotein (PgP) (digoksin, vinblastin), meme kanserine dirençli proteinler (BCRP) (metotreksat) ve organik anyon taşıyıcısı polipeptit OATP1B3'ün (CCK8) taşınmasını inhibe etmiştir. OATP1B1'in (estradiol-17 β -glukuronid) taşınmasını klinik ortamda gözlemlenenin yalnızca 5 katı konsantrasyonlarda inhibe etmiştir. . Bu nedenle; 25 mg/m^2 dozunda *in vivo* olarak MRP, OCT1, PgP, BCRP ve OATP1B3 substratlarıyla etkileşim riski pek olası değildir. OATP1B1 taşıyıcısıyla etkileşim riski, özellikle infüzyon süresi boyunca (1 saat) ve infüzyonun bitiminden sonraki 20 dakikaya kadar mümkündür (bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon

25 mg/m² dozda 1 saatlik IV [¹⁴C]-kabazitaksel infüzyonunda verilen dozun yaklaşık % 80'i 2 hafta içinde atılmıştır. Kabazitaksel esas olarak feçesten farklı metabolitler halinde atılır (dozun % 76'sı); kabazitaksel ve metabolitlerinin renal atılımı dozun % 4'ünden azdır (idrarda değişmemiş ürün oranı % 2,3).

Kabazitakselin 48,5 L/saatlik yüksek bir plazma klerensi (ortalama BSA'sı 1,84 m² olan bir hasta için 26,4 L/saat/m²) ve 95 saatlik uzun bir terminal yarı ömrü vardı.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

65 yaş ve üzeri 70 hastada (65 ila 75 yaş arası 57 hasta ve 75 yaş üstü 13 hasta) yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde, kabazitakselin farmakokinetiği üzerinde yaşın herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Pediyatrik hastalar

JEVTANA'nın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerdeki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Kabazitaksel esas olarak karaciğer metabolizması yoluyla elimine edilir. Karaciğer yetmezliği olan 43 kanser hastasında yapılan özel bir çalışma, hafif (toplam bilirubin > 1 ila ≤ 1,5 x NÜS veya AST > 1,5 x NÜS) veya orta derecede (toplam bilirubin > 1,5 ila ≤ 3,0 x NÜS) karaciğer yetmezliğinin kabazitaksel farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi olmadığını kanıtlamıştır. Kabazitakselin maksimum tolere edilen dozu (MTD) sırasıyla 20 ve 15 mg/m² olmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan (toplam bilirubin > 3 ULN) 3 hastada, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında klerenste % 39'luk bir azalma gözlemlenmiştir. Bu durum şiddetli karaciğer yetmezliğinin kabazitaksel farmakokinetiği üzerindeki bazı etkilerine işaret etmektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kabazitakselin MTD'si belirlenmemiştir.

Güvenlilik ve tolere edilebilirlik verilerine dayanarak, hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kabazitaksel dozu azaltılmalıdır (Bölüm 4.2 ve 4.4). JEVTANA, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği

Kabazitakselin böbrekler yolu ile atılımı çok düşük düzeydedir (dozun % 2,3'ü). Orta derecede böbrek yetmezliği olan 14 hastayı (kreatinin klerensi 30 ila 50 mL/dak aralığında) ve hafif böbrek yetmezliği olan 59 hastayı (kreatinin klerensi 50 ila 80 mL/dak aralığında) içeren 170 hastada gerçekleştirilen bir popülasyon farmakokinetik analizinde hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliğinin kabazitakselin farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkilere sahip olmadığı gösterilmiştir. Bu, böbrek fonksiyonu normal (8 hasta), orta (8 hasta) ve şiddetli (9 hasta) böbrek yetmezliği olan ve 25 mg/m²'a kadar tek IV infüzyonunda birkaç kür kabazitaksel alan katı kanser hastalarında yapılan özel bir karşılaştırmalı farmakokinetik çalışma ile doğrulanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalarda gözlenmeyen fakat köpeklerde tek doz, 5 gün ve haftalık uygulamalarda klinik maruziyet düzeyi altındaki maruziyetlerde gözlenen ve klinik ile ilişkili olabilecek advers reaksiyonlar karaciğerde arteriolar/periarterolar nekroz, safra kanalı hiperplazisi ve/veya hepatosellüler nekrozdur (bkz. Bölüm 4.2).

Klinik çalışmalarda gözlenmeyen fakat sıçanlarda çoklu siklus uygulamalarında klinik maruziyet düzeyi üzerindeki maruziyetlerde gözlenen ve klinik ile ilişkili olabilecek advers reaksiyonlar subkapsüler lens lifi şişmesi/dejenerasyonu ile karakterize göz bozukluklarıdır. Bu etkiler 8 hafta sonra düzelmemiştir.

Kabazitaksel ile karsinogenez çalışmaları yürütülmemiştir.

Kabazitaksel bakteriyal ters mutasyon (Ames) testinde mutasyona yol açmamıştır. İnsan lenfositlerinde yapılan bir *in vitro* testte klastojenik bulunmamıştır.(yapısal kromozom kırılmasına yol açmamış, fakat polipoid hücre sayısını artırmıştır)ve sıçanlarda yapılan *in vivo* testlerde mikronükleus artışına neden olmuştur. Ancak bbu genotoksisite bulguları (anöjenik bir mekanizma yoluyla) bileşiğin farmakolojik aktivitesine özgüdür (tübülün depolimerizasyonunun inhibisyonu).

Kabazitaksel tedavi edilen erkek sıçanlarda çiftleşme performansını ya da fertilitiyi etkilememiştir. Bununla birlikte, tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında sıçanlarda testiste seminal vezikül dejenerasyonu ve seminifer tüp atrofisi, köpeklerde minimal testiküler dejenerasyon (epididimiste minimal epiteliyal tek hücre nekrozu) gözlenmiştir. Hayvanlardaki maruziyet, kabazitakseli klinik dozlarda kullanan insanlardaki maruziyet ile aynı ya da daha düşük olmuştur.

Gebeliğin 6.gününden 17. gününe kadar günde bir kez intravenöz olarak tedavi edilen dişi sıçanlarda kabazitakselin neden olduğu embriyofoetal toksisite, maternal toksisite ile bağlantılıdır ve iskelet kemikleşmesinde gecikme ile ilişkili olarak fetal ölümler ve ortalama fetal ağırlıkta azalmadan kaynaklanmıştır. Hayvanlardaki maruziyetler, klinik olarak anlamlı dozlarda kabazitaksel alan insanlarda görülenlerden daha düşüktür. Kabazitaksel sıçanlarda plasenta engelini geçmiştir.

Sıçanlarda kabazitaksel ve metabolitleri 24 saatte verilen dozun % 1,5'i oranında süte geçmiştir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi (ERA)

Çevresel risk değerlendirme çalışmalarının sonuçları JEVTANA kullanımının akuatik çevrede (su ortamında) anlamlı bir riske yol açmayacağını göstermiştir (bkz. Bölüm 6.6 kullanılmamış tıbbi ürünlerin atılması).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Konsantre:

Polisorbat 80

Sitrik asit

Çözücü:

Etanol % 96

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6.'da verilenlerin dışında başka hiçbir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması ve uygulanması için PVC infüzyon kapları veya poliüretan infüzyon setleri kullanmayınız.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakonlar: 36 ay

Açıldıktan sonra:

Konsantre ve çözücü flakonları açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise, saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Konsantrenin çözücü ile ilk seyreltilmesi sonrasında:

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi oda sıcaklığında (15°C-30°C) 1 saattir. Mikrobiyolojik açıdan, konsantre-çözücü karışımı hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrollü ve geçerli aseptik koşullar altında yapılmadığı takdirde, normalde 2°C – 8°C'de 24 saati aşmamalıdır.

İnfüzyon poşetinde/torbasında final seyreltme sonrasında:

İnfüzyonluk çözeltinin kimyasal ve fiziksel stabilitesinin oda sıcaklığında 8 saate kadar devam ettiği (1 saatlik infüzyon süresi dahil) ve buzdolabı koşullarında 48 saat (1 saatlik infüzyon süresi dahil) kadar devam ettiği gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrollü ve geçerli aseptik koşullar altında yapılmadığı takdirde, normalde 2°C – 8°C'de 24 saati aşmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün açılmasından ve seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutu bir konsantre flaconu ve bir çözücü flaconu içerir:

- Konsantre içeren flakon, açık yeşil renkli plastik flip-off kapak ile kaplanmış alüminyum kapüşon ve gri renkli klorobütıl kauçuk tapa içeren 15 mL'lik berrak cam (Tip I) flakon şeklindedir. Her flakon 1,5 mL nominal hacim içinde 60 mg kabazitaksel içerir (dolum hacmi: 1,83 mL/73,2 mg kabazitaksel). Bu dolum hacmi, önkarişımın hazırlanması sırasındaki sıvı kaybını telafi etmek amacıyla, kabazitakselin geliştirilmesi

sırasında belirlenmiştir. Bu fazladan eklenen miktar, kabazitakselle birlikte verilen çözücü içeriğinin tamamı kullanılarak sulandırma sonrasında, flakondan 10 mg/mL (bir flakonda 60 mg) kabazitaksel içeren en az 6 mL önkarişım çekilebilmesini sağlamak içindir.

- Çözücü içeren flakon, renksiz, plastik flip-off kapak ile kaplanmış altın renkli alüminyum kapüşon ve gri renkli klorobütıl kauçuk tapa içeren 15 mL’lik berrak cam (Tip I) flakon şeklindedir. Her flakon 4,5 mL nominal volüm içerir (dolum hacmi: 5,67 mL). Bu dolum hacmi, önkarişımın hazırlanması sırasındaki sıvı kaybını telafi etmek amacıyla, kabazitakselin geliştirilmesi sırasında belirlenmiştir. Bu fazladan eklenen miktar, çözücü içeriğinin **tamamının** 60 mg konsantre çözelti flakonuna eklenmesinden sonra, 10 mg/mL konsantrasyonunda kabazitaksel içeren bir önkarişımı garantilemek içindir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

JEVTANA yalnızca sitotoksik ilaçların hazırlanması konusunda eğitilmiş personel tarafından hazırlanmalı ve kullanılmalıdır. Ürün, gebe personel tarafından hazırlanmamalıdır. Diğer antineoplastik ilaçlarda olduğu gibi, J EVTANA çözeltisinin hazırlanması sırasında koruyucu araç kullanımı, kişisel koruyucu malzeme (eldiven vb.) ve hazırlama işlemleri dikkate alınmalıdır. Hazırlama sırasında J EVTANA deri ile temas ettiğinde hemen su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır. Mukoza membranlarına teması halinde hemen ve iyice su ile yıkanmalıdır.

İnfüzyon çözeltisi konsantresi infüzyon çözeltisine eklenmeden önce daima sağlanan çözücünün tamamıyla seyreltilmelidir.

Karıştırma ve seyreltme öncesinde bu bölümün **TAMAMINI** dikkatlice okuyunuz. J EVTANA uygulama öncesinde **İKİ** kez seyreltilmelidir. Aşağıda sunulan hazırlama talimatlarına uyunuz.

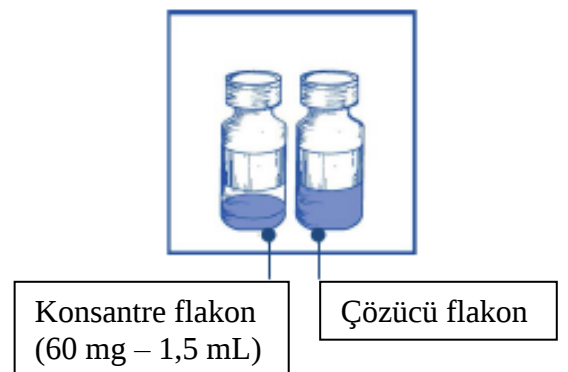
DİKKAT: Hem J EVTANA hem de çözücü flakonu, karışımın hazırlanması sırasında oluşan sıvı kaybını telafi etmek amacıyla fazladan eklenmiş bir miktar çözelti içermektedir. Bu fazladan eklenen miktar, çözücü içeriğinin **TAMAMI** ile seyreltme sonrasında, 10 mg/mL konsantrasyonunda kabazitaksel içeren bir önkarişımı garantilemek içindir.

İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanmasında aşağıdaki iki adımlı seyreltme işlemi aseptik koşullarda yürütülmelidir.

Adım 1: İnfüzyonluk konsantre çözeltinin tedarik edilen çözücü ile ilk seyreltilmesi işlemi

Adım 1.1

JEVTANA konsantre flakonu ve çözücüsü incelenir. Konsantre çözelti flakonu içindeki çözelti berrak olmalıdır.



Adım 1.2

Bir enjektör ile aseptik olarak geri çekilme içeriğinin **tümü** flakon kısmen ters çevrilerek çekilir.



Çözücü flakon

Adım 1.3

Tüm içerik JEVTANA konsantre flakonuna enjekte edilir.

Çözücü enjeksiyonu sırasında köpüklenmeyi önlemek için iğne konsantre flakonunun duvarına doğru tutularak yavaşça enjekte edilir.

Elde edilen konsantre-çözücü karışımı 10 mg/mL kabazitaksel içerir.



Konsantre-çözücü
karışımı 10
mg/mL

Çözücü flakon

Adım 1.4

Enjektör ve iğne çıkarılır, el ile yavaşça, birkaç kez ters çevrilerek ve berrak/homojen bir çözelti elde edilinceye dek karıştırılır. Bu işlem yaklaşık 45 saniye sürmelidir.



Konsantre-çözücü
karışımı 10 mg/mL

Adım 1.5

Çözelti yaklaşık 5 dakika dinlendirilir ve tekrar berrak/homojen olup olmadığı kontrol edilir.

Bu sürenin sonunda köpüğün olması normaldir.



Konsantre-çözücü
karışımı 10 mg/mL

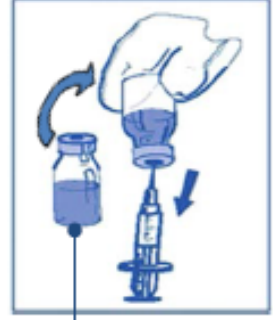
Elde edilen konsantre-çözücü karışımı 10 mg/mL kabazitaksel içermektedir (en az 6 mL çekilebilir hacimli). Ardından hemen (1 saat içinde) ikinci adımdaki seyreltme işlemine geçilir. Reçete edilen dozu uygulamak için birden fazla konsantre-çözücü flakon gerekebilir.

Adım 2: İnfüzyonluk (final) çözeltinin hazırlanması

Adım 2.1

Hasta için gerekli olan doza uygun hacimde ve 10 mg/mL konsantrasyonundaki konsantre-çözücü karışımı dereceli bir enjektör ile aseptik olarak çekilir. Örneğin, 45 mg JEVTANA için Adım 1'i takiben hazırlanmış 4,5 mL konsantre-çözücü karışımı gerekmektedir.

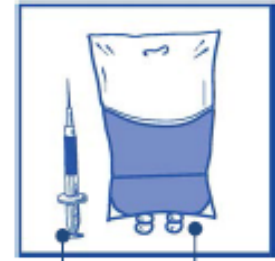
Bu çözelti flakonunun duvarında köpük olabileceği için enjektör iğnesi çekilirken kapağın orta kısmından yerleştirilmesi tercih edilir.



Konsantre-çözücü karışımı 10 mg/mL

Adım 2.2

PVC içermeyen infüzyon torbası kullanılır ve çekilen miktar % 5 glikoz çözeltisi veya % 0,9 (9 mg/mL) sodyum klorür infüzyon çözeltisi içine enjekte edilir . İnfüzyonluk çözeltinin konsantrasyonu 0,1 -0,26 mg/mL olmalıdır.

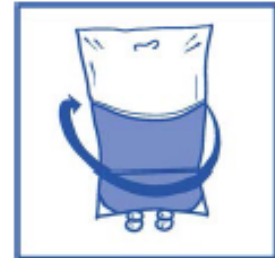


Konsantre-çözelti karışımının gerekli miktarı

İnfüzyon için % 5 glikoz çözeltisi veya 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür çözeltisi

Adım 2.3

Enjektör çıkarılır ve infüzyon poşeti/torbası içeriği el ile döndürülerek karıştırılır.



Adım 2.4

Tüm parenteral ürünlerde olduğu gibi, elde edilen infüzyonluk çözelti kullanılmadan önce görsel olarak incelenmelidir. İnfüzyonluk çözelti aşırı doymuş olduğu için zaman içinde kristallize olabilir. . Bu durumda çözelti kullanılmamalı ve imha edilmelidir.



JEVTANA infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kullanım sırasındaki saklama süresi Bölüm 6.3’de belirtilen özel koşullarda daha uzun olabilir.

JEVTANA’nın hazırlanması ve uygulanması için PVC infüzyon kapları ve poliüretan infüzyon setleri kullanılmamalıdır.

Uygulama sırasında 0,22 µm’lik (0,2 mikrometre olarak da adlandırılır) dahili filtre kullanılması önerilmektedir.

JEVTANA belirtilenler dışında herhangi bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

135/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../....