

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

JEVTANA 60 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml konsentrat inneholder 40 mg kabazitaksel (cabazitaxel).

Ett hetteglass med 1,5 ml (nominelt volum) konsentrat inneholder 60 mg kabazitaksel.

Etter første fortynning med all oppløsningsvæsken inneholder hver ml oppløsning 10 mg kabazitaksel.

NB: Både hetteglasset med JEVTANA 60 mg/1,5 ml konsentrat (fyllvolum: 73,2 mg kabazitaksel/1,83 ml) og hetteglasset med oppløsningsvæske (fyllvolum: 5,67 ml) inneholder et ekstra fyllvolum for å kompensere for væsketap ved tilberedning. Det ekstra fyllvolumet sikrer at konsentrasjonen av kabazitaksel i oppløsningen etter første fortynning med **HELE** volumet av medfølgende oppløsningsvæske er 10 mg/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Ett hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 573,3 mg 96 % etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar, gul til gulbrun, oljete oppløsning.

Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

JEVTANA i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte som tidligere har gjennomgått et behandlingsregime med docetaksel (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av JEVTANA bør innskrenkes til avdelinger som er spesialisert i administrering av cytostatika, og det bør bare administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruk av kjemoterapi mot kreft. Fasiliteter og utstyr for behandling av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som hypotensjon og bronkospasme må være tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Premedikasjon

Det anbefalte premedikasjonsregimet bør gis minst 30 minutter før hver administrasjon av JEVTANA med følgende intravenøse legemidler for å redusere risikoen for og alvorlighetsgraden av overfølsomhet:

- antihistamin (dekslorfeniramin 5 mg eller difenhydramin 25 mg eller tilsvarende),
- kortikosteroid (deksametason 8 mg eller tilsvarende), og
- H₂-antagonist (ranitidin eller tilsvarende) (se pkt. 4.4).

Antiemetika profylakse anbefales og kan gis oralt eller intravenøst etter behov.

Tilstrekkelig hydrering av pasienten må sikres under hele behandlingen for å unngå komplikasjoner som nyresvikt.

Dosering

Anbefalt dosering av JEVANA er 25 mg/m² gitt som en 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke kombinert med oral prednison eller prednisolon 10 mg gitt daglig under hele behandlingen.

Dosejustering

Dosen bør justeres hvis pasienten opplever følgende bivirkninger (graderingen refererer til Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabell 1 – Anbefalt dosejustering for bivirkninger hos pasienter som behandles med kabazitaksel

Bivirkninger	Dosejustering
Langvarig nøyтроpeni grad ≥ 3 (lengre enn 1 uke) til tross for egnet behandling, inkludert G-CSF	Utsett behandlingen inntil nøyтроfilitallet er $> 1,500$ celler/mm ³ , reduser deretter dosen med kabazitaksel fra 25 mg/m ² til 20 mg/m ² .
Febril nøyтроpeni eller nøyтроpen infeksjon	Utsett behandlingen inntil bedring eller tilfriskning, og inntil nøyтроfilitallet er $> 1,500$ celler/mm ³ , reduser deretter dosen med kabazitaksel fra 25 mg/m ² til 20 mg/m ² .
Diaré grad ≥ 3 eller vedvarende diaré til tross for egnet behandling, inkludert væske- og elektrolyttsubstitusjon	Utsett behandlingen inntil bedring eller tilfriskning, reduser deretter dosen med kabazitaksel fra 25 mg/m ² til 20 mg/m ² .
Perifer nevropati grad > 2	Utsett behandlingen inntil bedring, reduser deretter dosen med kabazitaksel fra 25 mg/m ² til 20 mg/m ² .

Dersom pasienter fortsetter å oppleve noen av disse bivirkningene ved 20 mg/m², kan det vurderes å redusere dosen ytterligere til 15 mg/m² eller å avslutte behandlingen med JEVANA. Data for pasienter med doser under 20 mg/m² er begrenset.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Kabazitaksel metaboliseres i stor grad i leveren. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1 til $\leq 1,5$ x øvre normalgrense (ULN) eller aspartat aminotransferase (ASAT) $> 1,5$ x ULN) bør kabazitaksel-dosen reduseres til 20 mg/m². Administrering av kabazitaksel til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon bør gjøres med forsiktighet og under nøye overvåkning. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 1,5$ til $\leq 3,0$ x ULN) var maksimal tolerert dose 15 mg/m². Dersom behandling er planlagt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, bør ikke dosen overstige 15 mg/m². Kun begrensede effektdata er imidlertid tilgjengelig ved denne dosen.

Kabazitaksel bør ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 x ULN) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Kabazitaksel utskilles minimalt via nyrene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som ikke krever dialyse. Pasienter med nyresykdom i slutfasen (kreatinin clearance (CL_{CR}) < 15 ml/min/1,73 m²) må på grunn av sin tilstand og den begrensede mengde tilgjengelige data behandles med forsiktighet og monitoreres grundig under behandlingen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering ved bruk av kabazitaksel til eldre pasienter er anbefalt (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Annen samtidig legemiddelbruk

Samtidig bruk av legemidler som er sterke induktorer eller sterke hemmere av CYP3A bør unngås. Dersom pasienten likevel trenger samtidig administrering av en sterk CYP3A-hemmer, bør det vurderes å redusere kabazitakseldosen med 25 % (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke JEV TANA i den pediatrike populasjonen.

Sikkerhet og effekt av JEV TANA hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

JEV TANA er til intravenøs bruk.

For instruksjoner om tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

Infusjonsbeholdere av PVC og infusjonssett av polyuretan må ikke brukes.

JEV TANA må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor kabazitaksel, overfor andre taksaner, overfor polysorbat 80 eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Nøytrofiltall under 1500/mm³
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 x ULN)
- Samtidig vaksinerings med gulfebervaksine (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alle pasienter må premedisineres før start av infusjon med kabazitaksel (se pkt. 4.2).

Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn til overfølsomhetsreaksjoner særlig under første og andre infusjon. Overfølsomhetsreaksjoner kan inntreffe i løpet av noen få minutter etter start av infusjon med kabazitaksel, så fasiliteter og utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme må være tilgjengelig. Alvorlige reaksjoner kan inntreffe og kan inkludere generalisert utslett/erytem, hypotensjon og bronkospasme. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner krever umiddelbar seponering av kabazitaksel og hensiktsmessig behandling. Pasienter som får overfølsomhetsreaksjoner må stoppe behandlingen med JEV TANA (se pkt. 4.3).

Beinmargssuppresjon

Beinmargssuppresjon manifestert som nøytropeni, anemi, trombocytopeni eller pancytopeni kan oppstå (se «Risiko for nøytropeni» og «Anemi» i pkt. 4.4 under).

Risiko for nøytropeni

Pasienter som behandles med kabazitaksel kan gis G-CSF profylaktisk i henhold til retningslinjene fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) og/eller gyldige institusjonelle retningslinjer for å redusere risikoen for eller håndtere nøytropenikomplikasjoner (febril nøytropeni, vedvarende nøytropeni eller nøytropen infeksjon). Primærprofylakse med G-CSF bør overveies hos pasienter med klinisk høyrisiko (alder > 65 år, redusert funksjonsevne, tidligere episoder med febril nøytropeni, omfattende tidligere strålingsfelter, dårlig ernæringsmessig status, eller annen alvorlig co-morbiditet) som gjør dem predisponert for økte komplikasjoner av vedvarende nøytropeni. Bruk av G-CSF er vist å begrense insidens og alvorlighetsgrad av nøytropeni.

Nøytropeni er den vanligste bivirkningen av kabazitaksel (se pkt. 4.8). Ukentlig måling av fullstendig blodtall er helt nødvendig under første behandlingssyklus og deretter før hver behandlingssyklus slik at dosen kan justeres hvis nødvendig.

Dosen bør reduseres dersom febril nøytropeni eller vedvarende nøytropeni inntreffer til tross for hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.2).

Pasienter bør ikke behandles igjen før nøytrofittallet er økt til et nivå $\geq 1500/\text{mm}^3$ (se pkt. 4.3).

Gastrointestinale sykdommer

Symptomer som abdominal smerte og ømhet, feber, vedvarende forstoppelse, diaré, med eller uten nøytropeni, kan være tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet og bør vurderes og behandles raskt. Behandlingsutsettelse eller seponering av kabazitaksel kan bli nødvendig.

Risiko for kvalme, oppkast, diaré og dehydrering

Hvis pasienter får diaré etter behandling med kabazitaksel kan de behandles med vanlig brukte legemidler mot diaré. Passende tiltak bør iverksettes for å rehydrere pasienter. Diaré kan oppstå oftere hos pasienter som tidligere har gjennomgått stråling i mage-/underlivsregionen. Dehydrering er vanligst hos pasienter på 65 år eller eldre. Hensiktsmessige tiltak skal iverksettes for å rehydrere pasienter og for å overvåke og korrigere serumelektrolyttnivåer, spesielt kalium. Behandlingsutsettelse eller dosereduksjon kan være nødvendig ved diaré grad ≥ 3 (se pkt. 4.2). Hvis pasienter opplever kvalme eller oppkast kan vanlig brukte antiemetika gis.

Risiko for alvorlige gastrointestinale reaksjoner

Gastrointestinal (GI) blødning og perforering, ileus, kolitt, inkludert fatalt utfall, har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med kabazitaksel (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales ved behandling av de pasientene som har høyest risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner: pasienter med nøytropeni, eldre, samtidig bruk av NSAIDs, antitrombotisk behandling eller antikoagulantia, og pasienter som tidligere har hatt strålingsbehandling i bekkenet eller gastrointestinal sykdom, slik som sår og GI-blødning.

Perifer nevropati

Tilfeller av perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati (f.eks. parestesier, dysestesier) og perifer motorisk nevropati har blitt observert hos pasienter som har fått kabazitaksel. Pasienter under behandling med kabazitaksel bør rådes til å informere legen for fortsatt behandling dersom symptomer på nevropati som smerte, brennende følelse, prikking, nummenhet eller svakhet utvikles. Leger bør vurdere tilstedeværelse eller forverring av nevropati før hver behandling. Behandling bør utsettes inntil symptomene er forbedret. Kabazitaksel dosen bør reduseres fra 25 mg/m^2 til 20 mg/m^2 ved vedvarende perifer nevropati grad ≥ 2 (se pkt. 4.2).

Anemi

Anemi har blitt sett hos pasienter som har fått kabazitaksel (se pkt. 4.8). Hemoglobin og hematokrit bør kontrolleres før behandling med kabazitaksel og dersom pasienter har tegn eller symptomer på anemi eller blodtap. Forsiktighet anbefales hos pasienter med hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ og hensiktsmessige tiltak bør iverksettes etter klinisk indikasjon.

Risiko for nyresvikt

Nyresykdom har blitt rapportert i forbindelse med sepsis, alvorlig dehydrering på grunn av diaré, oppkast og obstruktiv uropati. Nyresvikt, inkludert tilfeller med fatalt utfall, har blitt observert. Hensiktsmessige tiltak må settes i gang for å identifisere årsak og iverksette intensiv behandling av pasientene dersom dette inntreffer.

Tilstrekkelig hydrering må sikres gjennom hele behandlingsforløpet med kabazitaksel. Pasienten bør rådes til å rapportere enhver signifikant endring i daglig urinvolum umiddelbart. Serumkreatinin bør måles ved "baseline", ved hver blodtelling og dersom pasienten rapporterer en endring i urinutskillelse. Behandling med kabazitaksel bør avsluttes hvis forverring av nyrefunksjon til nyresvikt $\geq$ CTCAE 4.0 grad 3 inntreffer.

Respiratoriske sykdommer

Interstitiell pneumoni/pneumonitt og interstitiell lungesykdom har blitt rapportert og kan ha fatalt utfall (se pkt. 4.8).

Dersom nye eller forverrede lungesyntomer utvikles, bør pasientene følges nøye opp, undersøkes umiddelbart, og få hensiktsmessig behandling. Det anbefales at behandling med kabazitaksel avbrytes til diagnose er stilt. Tidlig bruk av støttende behandling kan forbedre tilstanden. Nytt av fortsatt behandling med kabazitaksel må vurderes nøye.

Risiko for hjertearytmier

Hjertearytmier har blitt rapportert, takykardi og atrieflimmer er vanligst (se pkt. 4.8).

Eldre

Eldre pasienter (alder ≥ 65 år) kan ha større sannsynlighet for å få enkelte bivirkninger, inkludert nøytropeni og febril nøytropeni (se pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Behandling med JEV TANA er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon bør dosen reduseres (total bilirubin > 1 til $< 1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaksjoner

Samtidig administrering av sterke CYP3A-hemmere bør unngås på grunn av at de kan øke serumkonsentrasjonen av kabazitaksel (se pkt. 4.2 og 4.5). Dersom samtidig administrering av en sterk CYP3A-hemmer ikke kan unngås, bør tett oppfølging mht. toksisitet og dosereduksjon av kabazitaksel vurderes (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administrering av sterke CYP3A-induktorer bør unngås på grunn av at de kan redusere plasmakonsentrasjonen av kabazitaksel (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 573 mg alkohol (etanol) i hvert hetteglass med oppløsningsvæske.

Mengden i dosen av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 11 ml øl eller 5 ml vin.

Den lave mengden alkohol i dette legemidlet vil ikke ha noen merkbar effekt. Forsiktighet bør imidlertid utvises hos høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer, epilepsi og pasienter med en historikk med alkoholisme.

Prevensjonstiltak

Menn skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 4 måneder etter avsluttet behandling med kabazitaksel (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier har vist at kabazitaksel hovedsaklig metaboliseres via CYP3A (80 % til 90 %) (se pkt. 5.2).

CYP3A-hemmere

Gjentatt administrering av ketokonazol (400 mg en gang daglig), en sterk CYP3A-hemmer, førte til 20 % nedgang i clearance av kabazitaksel, tilsvarende en 25 % økning i AUC. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør derfor unngås (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, vorikonazol) fordi økt plasmakonsentrasjon av kabazitaksel kan inntreffe (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administrering av aprepitant, en moderat CYP3A-hemmer, hadde ingen innvirkning på clearance av kabazitaksel.

CYP3A-induktorer

Gjentatt administrering av rifampin (600 mg en gang daglig), en sterk CYP3A-induktor, førte til 21 % økning i clearance av kabazitaksel, tilsvarende en 17 % reduksjon i AUC. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer bør derfor unngås (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) fordi redusert plasmakonsentrasjon av kabazitaksel kan inntreffe (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pasienter bør også la være å bruke johannesurt.

OATP1B1

Kabazitaksel hemmer transportproteinene i organisk aniontransporterende polypeptid OATP1B1 *in vitro*. Det er en mulig risiko for interaksjon med OATP1B1-substrater (f.eks. statiner, valsartan, repaglinid), særlig i løpet av infusjonstiden (1 time) og opptil 20 minutter etter endt infusjon. Det anbefales at OATP1B1-substrater ikke gis i tidsrommet 12 timer før og minst 3 timer etter infusjonen.

Vaksiner

Administrering av levende eller levende svekkede vaksiner til pasienter som er immunkompromitterte på grunn av kjemoterapeutika kan resultere i alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksiner med en levende svekket vaksine bør unngås hos pasienter som får kabazitaksel. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan gis, responsen kan imidlertid være redusert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjonstiltak

På grunn av den gentoksiske risikoen ved kabazitaksel (se pkt. 5.3), skal menn bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen og i 4 måneder etter avsluttet behandling med kabazitaksel.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av kabazitaksel hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet ved maternotoksiske doser (se pkt. 5.3) og at kabazitaksel krysser placentabarrieren (se pkt. 5.3). Som andre cytotoksiske legemidler kan kabazitaksel forårsake føtal skade i eksponerte gravide kvinner.

Kabazitaksel er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Amming

Tilgjengelige farmakokinetiske data hos dyr har påvist utskillelse av kabazitaksel og dets metabolitter i morsmelk (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Dyrestudier har vist at kabazitaksel påvirker reproduksjonssystemet hos hannrotter og hannhunder uten noen funksjonell effekt på fertilitet (se pkt. 5.3). Tatt i betraktning taksaners farmakologiske aktivitet, gentoksiske potensiale via en aneugenisk mekanisme og den effekten flere legemidler i denne klassen har på fertilitet i dyrestudier, kan likevel ikke en effekt på fertilitet utelukkes hos menn.

Menn som behandles med kabazitaksel anbefales å søke råd om lagring av spermier før behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kabazitaksel har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden det kan forårsake utmattelse (fatigue) og svimmelhet. Pasienter bør anbefales å ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever disse bivirkningene i løpet av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til JEVTANA i kombinasjon med prednison eller prednisolon ble evaluert i 3 randomiserte, åpne, kontrollerte studier (TROPIC, PROSELICA og CARD) med totalt 1092 pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte som ble behandlet med 25 mg/m² kabazitaksel en gang hver 3. uke. Pasientene hadde en median på 6 til 7 sykluser med kabazitaksel.

Forekomsten etter samlet analyse av disse 3 studiene er presentert under, samt i tabellen.

De vanligste bivirkningene av alle grader var anemi (99,0 %), leukopeni (93,0 %), nøytropeni (87,9 %), trombocytopeni (41,1 %), diaré (42,1 %), fatigue (25,0 %) og asteni (15,4 %). De vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 som forekom hos minst 5 % av pasientene var nøytropeni (73,1 %), leukopeni (59,5 %), anemi (12,0 %), febril nøytropeni (8,0 %) og diaré (4,7 %).

Avsluttet behandling på grunn av bivirkninger, hos pasienter som fikk kabazitaksel, oppsto med liknende hyppighet i de 3 studiene (18,3 % i TROPIC, 19,5 % i PROSELICA og 19,8 % i CARD). De vanligste bivirkningene (> 1,0 %) som førte til avslutning av behandlingen var hematuri, fatigue og nøytropeni.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkningene er ført opp i tabell 2 i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategorier. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad. Intensiteten til bivirkningene er gradert i henhold til CTCAE 4.0 (grad $\geq 3 = G \geq 3$). Frekvens er basert på alle grader og definert som: svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Rapporterte bivirkninger og hematologiske unormaliteter med kabazitaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon fra samlede analyser (n = 1092)

MedDRA organklasser	Bivirkning	Alle grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nøytropen infeksjon/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septisk sjokk			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulitt			8 (0,7)	3 (0,3)
	Urinveisinfeksjon		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenza		22 (2,0)		0
	Cystitt		22 (2,0)		2 (0,2)
	Øvre luftveisinfeksjon		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^a	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemi ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeni ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopeni ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febril nøytropeni		87 (8,0)		87 (8,0)
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet			7 (0,6)	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehydrering		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykemi		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemi			8 (0,7)	2 (0,2)
Psykiatriske lidelser	Insomni		45 (4,1)		0
	Angst		13 (1,2)		0
	Forvirring		12 (1,1)		2 (0,2)
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi		64 (5,9)		0
	Smaksforstyrrelser		56 (5,1)		0
	Perifer nevropati		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifer sensorisk nevropati		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polynevropati			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesi		46 (4,2)		0
	Hypoestesi		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Svimmelhet		63 (5,8)		0

MedDRA organklasser	Bivirkning	Alle grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	
	Hodepine		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargi		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Isjias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Øyesykdommer	Konjunktivitt		11 (1,0)		0
	Økt tåreflod		22 (2,0)		0
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Hjertesykdommer*	Atrieflimmer		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Karsykdommer	Hypotensjon		38 (3,5)		5 (0,5)
	Dyp venetrombose		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertensjon		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatisk hypotensjon			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Hetetokter		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Flushing			9 (0,8)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné		97 (8,9)		9 (0,8)
	Hoste		79 (7,2)		0
	Orofaryngeal smerte		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumoni		26 (2,4)		16 (1,5)
	Lungeemboli		30 (2,7)		23 (2,1)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	460 (42,1)			51 (4,7)
	Kvalme	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oppkast	207 (19,0)			14 (1,3)
	Forstoppelse	202 (18,5)			8 (0,7)
	Abdominale smerter		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsi		53 (4,9)		0
	Smerter i øvre del av magen		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroider		22 (2,0)		0
	Gastroøsofagal reflukssykdom		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektal blødning		14 (1,3)		4 (0,4)
	Tørr munn		19 (1,7)		2 (0,2)
	Oppblåst mage		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatitt		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritt			10 (0,9)	0
	Kolitt			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinal perforasjon			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Gastrointestinal blødning			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi		80 (7,3)		0
	Tørr hud		23 (2,1)		0
	Erytem			8 (0,7)	0
	Sykdom i negler		18 (1,6)		0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgi		88 (8,1)		9 (0,8)
	Smerter i ekstremitetene		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskelkramper		51 (4,7)		0
	Myalgi		40 (3,7)		2 (0,2)

MedDRA organklassesystem	Bivirkning	Alle grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	
	Muskel-skjelett-brystsmerter		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskelsvakhet		31 (2,8)		1 (0,2)
	Smerter i flanken		17 (1,6)		5 (0,5)
Sykdommer i nyre og urinveier	Akutt nyresvikt		21 (1,9)		14 (1,3)
	Nyresvikt			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuri		52 (4,8)		0
	Renal kolikk		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuri	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakiuri		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefrose		25 (2,3)		13 (1,2)
	Urinretensjon		36 (3,3)		4 (0,4)
	Urininkontinens		22 (2,0)		0
	Obstruksjon i uretra			8 (0,7)	6 (0,5)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Smerter i bekken		20 (1,8)		5 (0,5)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse (fatigue)	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteni	227 (20,8)			32 (2,9)
	Feber		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifert ødem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflammasjon i slimhinner		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Smerter		36 (3,3)		7 (0,6)
	Brystsmerter		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ødem			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Frysninger		12 (1,1)		0
	Uvelhet		21 (1,9)		0
Undersøkelser	Redusert vekt		81 (7,4)		0
	Økt aspartatamminotransferase		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminase-økning			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a basert på laboratorieverdier

* se detaljer nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni og assosierte kliniske hendelser

Bruk av G-CSF er vist å begrense insidensen og alvorlighetsgraden av nøytropeni (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forekomst av nøytropeni grad ≥ 3 basert på laboratoriedata varierte avhengig av bruk av G-CSF, fra 44,7 % til 76,7 %, med den laveste forekomsten rapportert når det ble brukt G-CSF-profylakse.

Tilsvarende varierte forekomsten av febril nøytropeni grad ≥ 3 fra 3,2 % til 8,6 %.

Komplikasjoner av nøytropeni (inkludert febril nøytropeni, nøytropen infeksjon/sepsis og nøytropen kolitt) som i noen tilfeller resulterte i dødelig utfall, ble rapportert hos 4,0 % av pasientene når primær G-CSF-profylakse ble brukt, og hos 12,8 % av pasientene ellers.

Hjertesykdom og arytmier

I den samlede analysen var hjertehendelser rapportert hos 5,5 % av pasientene, hvorav 1,1 % hadde hjertearytmier grad ≥ 3 . Insidensen av takykardi med kabazitaksel var 1,0 % hvorav mindre enn 0,1 % var grad ≥ 3 . Insidensen av atrieflimmer var 1,3 %. Tilfeller av hjertesvikt ble rapportert for 2 pasienter (0,2 %), hvorav et tilfelle resulterte i dødelig utfall. Fatale ventrikkelflimmer ble rapportert

for 1 pasient (0,3 %) og hjertestans for 3 pasienter (0,5 %). Ingen av tilfellene ble vurdert som relatert av utprøveren.

Hematuri

I den samlede analysen var frekvensen for hematuri av alle grader 18,8 % ved 25 mg/m² (se pkt. 5.1). Konfunderende årsaker, når dokumentert, slik som sykdomsprogresjon, instrumentering, infeksjon eller behandling med antikoagulantia/NSAID/acetylsalisylsyre ble identifisert i nesten halvparten av tilfellene.

Andre unormale laboratoriedata

I den samlede analysen var insidensen av anemi grad ≥ 3 , økt ASAT, ALAT og bilirubin basert på unormale laboratoriedata henholdsvis 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % og 0,5 %.

Gastrointestinale sykdommer

Kolitt (inkludert enterokolitt og nøytropen enterokolitt) og gastritt har blitt observert. Gastrointestinal blødning, gastrointestinal perforering og ileus (tarmobstruksjon) har også blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Respiratoriske sykdommer

Tilfeller av interstitiell pneumoni/pneumonitt og interstitiell lungesykdom, noen ganger fatal, har blitt rapportert med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) (se pkt. 4.4).

Sykdommer i nyrer og urinveier

Cystitt på grunn av radiation recall-fenomen, inkludert hemoragisk cystitt, var sjeldent rapportert.

Pediatrisk populasjon

Se pkt. 4.2.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Av de 1092 pasientene som ble behandlet med kabazitaksel 25 mg/m² i prostatakreftstudiene var 755 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 238 pasienter over 75 år. Følgende ikke-hematologiske bivirkninger ble rapportert ≥ 5 % oftere hos pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter: utmattelse (fatigue) (33,5 % versus 23,7 %), asteni (23,7 % versus 14,2 %), forstoppelse (20,4 % versus 14,2 %) og dyspne (10,3 % versus 5,6 %).

Nøytropeni (90,9 % versus 81,2 %) og trombocytopeni (48,8 % versus 36,1 %) var også 5 % høyere hos pasienter som var ≥ 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Nøytropeni av grad ≥ 3 og febril nøytropeni var det som ble rapportert med størst forskjell mellom aldersgruppene (henholdsvis 14 % og 4 % oftere hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent antidot til kabazitaksel. Forventede komplikasjoner av overdose vil bestå av forverring av bivirkninger som beinmargssuppresjon og gastrointestinale lidelser.

Ved overdose bør pasienten være på en spesialavdeling og overvåkes nøye. Pasienter bør få terapeutisk G-CSF så fort som mulig etter at overdosen oppdages. Andre symptomlindrende tiltak bør settes igang.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, taksaner, ATC-kode: L01C D04

Virkningsmekanisme

Kabazitaksel er et antineoplastisk middel som virker ved å forstyrre mikrotubulinettverket i celler. Kabazitaksel bindes til tubulin og fremmer sammensetningen av tubulin til mikrotubuli samtidig som nedbrytning hemmes. Dette fører til stabilisering av mikrotubuli, noe som resulterer i hemming av mitotiske og interfase funksjoner i cellene.

Farmakodynamiske effekter

Kabazitaksel viste et bredt spekter av antitumoraktivitet mot avanserte humane tumorer som var xenotransplantert i mus. Kabazitaksel er aktiv i docetaksel-sensitive tumorer. I tillegg viste kabazitaksel aktivitet i tumormodeller som ikke var sensitive for kjemoterapi, inkludert docetaksel.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til JEV TANA i kombinasjon med prednison eller prednisolon ble evaluert i en randomisert, åpen, internasjonal, multisenter fase III-studie (EFC6193-studien), hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte som tidligere hadde blitt behandlet med et regime som inkluderte docetaksel.

Total overlevelse (OS) var det primære endepunktet i studien.

Sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse [PFS (definert som tid fra randomisering til det som inntraff først av tumorprogresjon, prostataspesifikt antigen (PSA) progresjon, smerteprogresjon, eller død uansett årsak], tumorresponsrate basert på Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), PSA-progresjon (definert som ≥ 25 % økning eller > 50 % hos henholdsvis PSA ikke-respondere eller respondere), PSA-respons (minst 50 % reduksjon i PSA-serumnivå), smerteprogresjon [vurdert ut fra Present Pain Intensity (PPI)-skalaen fra McGill-Melzack-spørreskjemaet og en analgetisk score (AS)] og smerterespons (definert som minst 2-poengs reduksjon fra grunnlinje median PPI uten samtidig økning i AS, eller ≥ 50 % reduksjon i bruk av smertestillende midler sammenlignet med grunnlinje gjennomsnittlig AS uten samtidig økt smerte).

Totalt 755 pasienter ble randomisert til å få enten JEV TANA 25 mg/m² intravenøst hver tredje uke i maksimalt 10 kurer med 10 mg prednison eller prednisolon oralt daglig (n=378), eller til å få mitoksantron 12 mg/m² intravenøst hver tredje uke i maksimalt 10 kurer med 10 mg prednison eller prednisolon oralt daglig (n=377).

Denne studien inkluderte pasienter over 18 år med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte, enten målbar med RECIST-kriterier eller ikke målbar sykdom med stigende PSA-nivåer eller forekomst av nye lesjoner, og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus 0 til 2. Pasientene måtte ha nøytrofiler $> 1500/\text{mm}^3$, blodplater $> 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobin > 10 g/dl, kreatinin $< 1,5 \times \text{ULN}$, total bilirubin $< 1 \times \text{ULN}$, ASAT og ALAT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt i anamnesen, myokardinfarkt i løpet av de siste 6 måneder, eller pasienter med ukontrollert hjertearytmi, angina pectoris, og/eller hypertensjon ble ikke inkludert i studien.

Demografi, inkludert alder, etnisitet og ECOG funksjonsstatus (0 til 2) ble balansert mellom behandlingsarmene. I JEV TANA-gruppen var gjennomsnittsalder 68 år (46-92) og den etniske fordelingen var 83,9 % kaukasiere, 6,9 % asiatiske/orientalske, 5,3 % svarte og 4 % andre.

Median antall behandlingskurer var 6 i JEV TANA-gruppen og 4 i mitoksantrongruppen. Antall pasienter som fullførte studiebehandlingen (10 kurer) var henholdsvis 29,4 % og 13,5 % i JEV TANA-gruppen og kontrollgruppen.

Total overlevelse var signifikant lengre med JEV TANA sammenlignet med mitoksantron (henholdsvis 15,1 måneder versus 12,7), med 30 % redusert risiko for død sammenlignet med mitoksantron (se tabell 3 og figur 1).

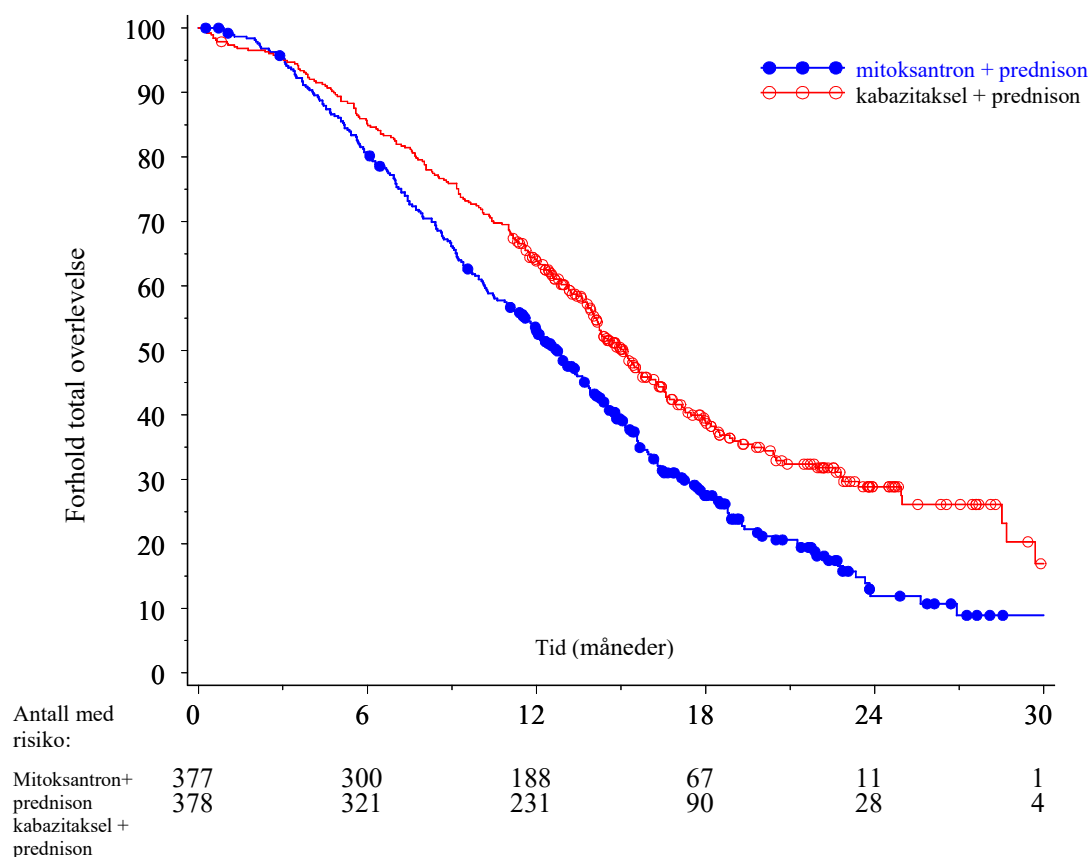
En undergruppe med 59 pasienter hadde tidligere fått kumulativ docetaksel-dose < 225 mg/m² (29 pasienter i JEV TANA-armen, 30 pasienter i mitoksantronarmen). Det var ingen signifikant forskjell i total overlevelse for denne pasientgruppen (HR (95 % konfidensintervall, KI) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabell 3 - Effekt av JEV TANA i EFC6193-studien i behandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte

	JEV TANA + prednison n=378	mitoksantron + prednison n=377
Total overlevelse		
Antall pasienter som døde (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Hasard Ratio (HR) ¹ (95 % KI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-verdi	< 0,0001	

¹HR estimert med Cox-modellen; en hasard ratio under 1 favoriserer JEV TANA

Figur 1: Kaplan Meier total overlevelseskurve (EFC6193)



Det var bedring i PFS i JEV TANA-armen sammenlignet med mitoksantronarmen, henholdsvis 2,8 (2,4-3,0) måneder versus 1,4 (1,4-1,7), HR (95 % KI) 0,74 (0,64-0,86), p < 0,0001.

Det var en signifikant høyere tumorresponsrate på 14,4 % (95 % KI: 9,6-19,3) hos pasienter i JEVTANA-armen sammenlignet med 4,4 % (95 % KI: 1,6-7,2) hos pasienter i mitoksantronarmen, $p=0,0005$.

Sekundære PSA-endeponkter var positive i JEVTANA-armen. Median tid til PSA-progresjon var på 6,4 måneder (95 % KI: 5,1-7,3) hos pasienter i JEVTANA-armen sammenlignet med 3,1 måneder (95 % KI: 2,2-4,4) i mitoksantronarmen, HR 0,75 (95 % KI: 0,63-0,90), $p=0,0010$. PSA-responsen var 39,2 % hos pasienter i JEVTANA-armen (95 % KI: 33,9-44,5) versus 17,8 % hos pasienter som fikk mitoksantron (95 % KI: 13,7-22,0), $p=0,0002$.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene når det gjaldt smerteprogresjon og smerterespons.

I en non-inferiority, multisenter, multinasjonal, randomisert, åpen fase III-studie (EFC11785-studien), ble 1200 pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte, som tidligere var behandlet med et docetakselholdig regime, randomisert til enten kabazitaksel 25 mg/m² (n=602) eller 20 mg/m² (n=598). Total overlevelse (OS) var det primære effektendepunktet.

Studien nådde sitt primære mål om å vise non-inferiority for kabazitaksel 20 mg/m² sammenlignet med 25 mg/m² (se tabell 4). En statistisk signifikant større prosentandel ($p < 0.001$) av pasientene utviste en PSA-respons i gruppen som fikk 25 mg/m² (42,9 %) sammenlignet med gruppen som fikk 20 mg/m² (29,5%). Det ble observert en statistisk signifikant høyere risiko for PSA-progresjon hos pasienter med dosen på 20 mg/m² i forhold til dosen på 25 mg/m² (HR 1,195; 95 % KI: 1,025 til 1,393). Det var ingen statistisk forskjell med hensyn til de andre sekundære endepunktene (PFS, tumor- og smerterespons, tumor- og smerteprogresjon, samt fire subkategorier av FACT-P).

Tabell 4 - Total overlevelse i EFC11785-studien for kabazitaksel 25 mg/m²-armen versus kabazitaksel 20 mg/m²-armen (Intent-to-treat (ITT)-analyse) – Primært effektendepunkt

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Total overlevelse		
Antall dødsfall, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Median overlevelse (95 % KI) (måneder)	13,4 (12,19 til 14,88)	14,5 (13,47 til 15,28)
Hasard ratio ^a		
versus CBZ25+PRED	1,024	-
1-sidet 98,89 % UCI	1,184	-
1-sidet 95 % LCI	0,922	-

CBZ20 = kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m², PRED = prednison/prednisolon
KI = konfidensintervall, LCI = nedre grense av konfidensintervallet, UCI = øvre grense av konfidensintervallet

^a Hasard ratio er estimert ved bruk av Cox proporsjonal hasard regresjonsmodell. En hasard ratio < 1 indikerer en lavere risiko for kabazitaksel 20 mg/m² i forhold til 25 mg/m².

Sikkerhetsprofilen til kabazitaksel 25 mg/m² sett i EFC11785-studien var kvalitativt og kvantitativt tilsvarende den som var sett i EFC6193-studien. EFC11785-studien viste en bedre sikkerhetsprofil for kabazitaksel-dosen på 20 mg/m².

Tabell 5 - Oppsummering av sikkerhetsdata for kabazitaksel 25 mg/m²-armen versus kabazitaksel 20 mg/m²-armen i EFC11785-studien

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Median antall sykluser/ median behandlingslengde	6/18 uker	7/21 uker

Antall pasienter med dosereduksjon, n (%)	Fra 20 til 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) Fra 15 til 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	Fra 25 til 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) Fra 20 til 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) Fra 15 til 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
---	--	---

Bivirkninger av alle grader^a (%)

Diaré	30,7	39,8
Kvalme	24,5	32,1
Utmattelse (fatigue)	24,7	27,1
Hematuri	14,1	20,8
Asteni	15,3	19,7
Nedsatt appetitt	13,1	18,5
Oppkast	14,5	18,2
Forstoppelse	17,6	18,0
Ryggsmerter	11,0	13,9
Klinisk nøytropeni	3,1	10,9
Urinveisinfeksjon	6,9	10,8
Perifer sensorisk nevropati	6,6	10,6
Dysgeusi	7,1	10,6

Grad ≥ 3 bivirkninger^b (%)

Klinisk nøytropeni	2,4	9,6
Febril nøytropeni	2,1	9,2

Hematologiske abnormiteter^c (%)

Grad ≥ 3 nøytropeni	41,8	73,3
Grad ≥ 3 anemi	9,9	13,7
Grad ≥ 3 trombocytopeni	2,6	4,2

CBZ20 = kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m², PRED = prednison/prednisolon

^a Bivirkninger av alle grader med en forekomst høyere enn 10 %

^b Grad ≥ 3 bivirkninger med en forekomst høyere enn 5 %

^c Basert på laboratorieverdier

I en prospektiv, multinasjonal, randomisert, aktivt kontrollert og åpen fase IV-studie (LPS14201/CARD-studie) ble 255 pasienter med metastatisk kastreringsresistent prostatakrefte (mCRPC), tidligere behandlet i en hvilken som helst rekkefølge med et docetaksel-holdig regime og med en AR-målrettet agent (abirateron eller enzalutamid, med sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter behandlingsstart), randomisert til å motta enten JEV TANA 25 mg/m² hver 3. uke pluss prednison/prednisolon 10 mg daglig (n = 129) eller AR-målrettede agenter (abirateron 1000 mg en gang daglig pluss prednison/prednisolon 5 mg to ganger daglig eller enzalutamid 160 mg en gang daglig) (n = 126). Det primære endepunktet var radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) som definert av prostatakrefte arbeidsgruppe-2 (PCWG2). Sekundære endepunkter inkluderte total overlevelse, progresjonsfri overlevelse, PSA-respons og tumorrespons.

Demografi og sykdomsegenskaper var balansert mellom behandlingsarmene. Ved baseline var den totale medianalderen 70 år, 95 % av pasientene hadde en ECOG PS på 0 til 1 og median Gleason-score var 8. Sekstien prosent (61 %) av pasientene hadde sin tidligere behandling med en AR-målrettet agent etter tidligere docetaksel.

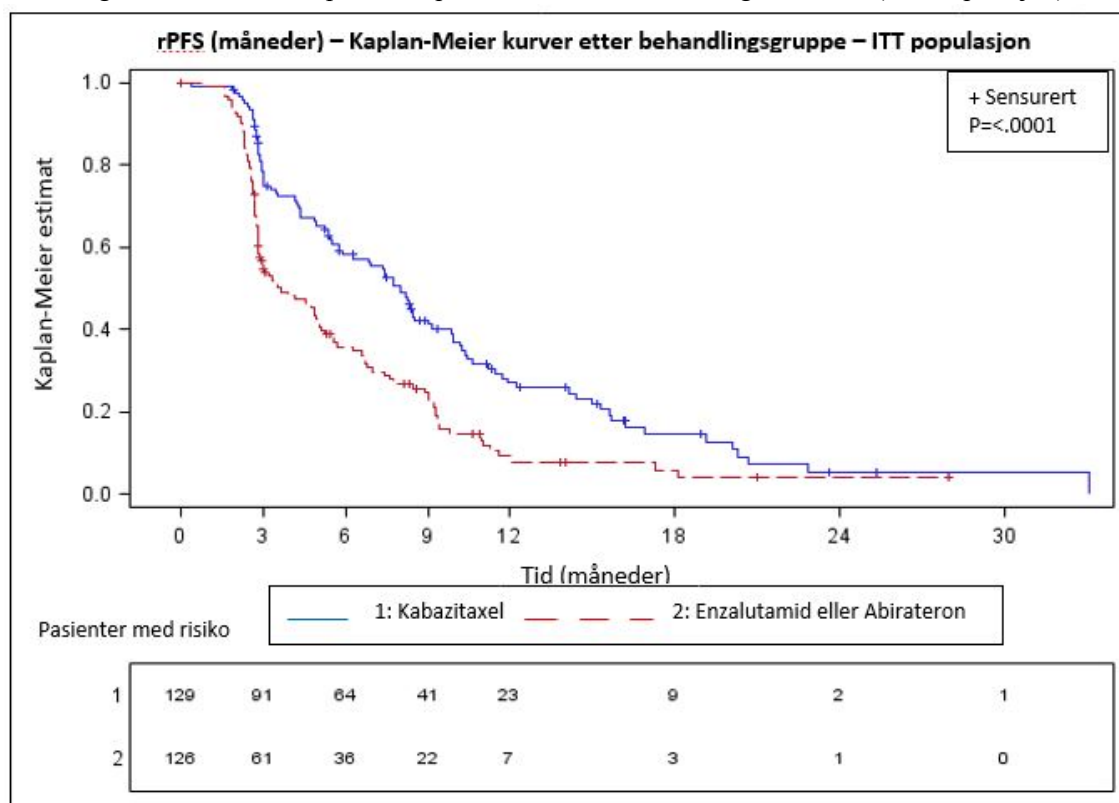
Studien oppnådde sitt primære endepunkt: rPFS var signifikant lengre med JEV TANA sammenlignet med AR-målrettet agent (hhv. 8,0 måneder vs. 3,7), med en 46 % reduksjon i risikoen for radiografisk progresjon sammenlignet med AR-målrettet agent (se tabell 6 og figur 2).

Tabell 6 - Effekt av JEV TANA i CARD-studien ved behandling av pasienter med metastatisk kastreringsresistent prostatakreft (Intent to-treat analyse) - Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)

	JEV TANA + prednison/prednisolon + G-CSF n=129	AR-målrettet agent: Abirateron + prednison/prednisolon eller Enzalutamid n=126
Antall hendelser ved cut-off dato (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Median rPFS (måneder) (95 % KI)	8,0 (5,7 til 9,2)	3,7 (2,8 til 5,1)
Hasard Ratio (HR) (95 % KI)	0,54 (0,40 til 0,73)	
p-verdi ¹	< 0,0001	

¹stratifisert log-rank test, signifikant terskelverdi = 0,05

Figur 2 - Primært endepunkt: Kaplan-Meier kurver for radiografisk PFS (ITT Populasjon)



Kryssmarkeringer indikerer sensurerte data.

Planlagte undergruppeanalyser for rPFS basert på stratifiseringsfaktorer ved randomisering ga en hasard ratio på 0,61 (95 % KI: 0,39 til 0,96) hos pasienter som tidligere hadde fått en AR-målrettet agent før docetaxel og en hasard ratio på 0,48 (95 % KI: 0,32 til 0,70) hos pasienter som tidligere hadde fått en AR-målrettet agent etter docetaxel.

JEV TANA var statistisk overlegen de AR-målrettede komparatorene for hver av de alfa-beskyttede sekundære hoved-endepunktene inkludert total overlevelse (13,6 måneder for JEV TANA-armen vs. 11,0 måneder for armen med AR-målrettet agent, HR 0,64, 95 % KI: 0,46 til 0,89; p = 0,008), progresjonsfri overlevelse (4,4 måneder for JEV TANA-arm vs. 2,7 måneder for armen med AR-

målrettet agent, HR 0,52; 95 % KI: 0,40 til 0,68), bekreftet PSA-respons (36,3 % for JEV-TANA-arm vs. 14,3 % for arm med AR-målrettet agent, $p = 0,0003$) og beste tumorrespons (36,5 % for JEV-TANA-arm vs. 11,5 % for arm med AR-målrettet agent, $p = 0,004$).

Sikkerhetsprofilen til JEV-TANA 25 mg/m² observert i CARD-studien var generelt konsistent med det som ble observert i TROPIC- og PROSELICA-studier (se pkt. 4.8). Forekomsten av bivirkninger av grad ≥ 3 var 53,2 % i JEV-TANA-armen vs. 46,0 % i armen med AR-målrettet agent. Forekomsten av alvorlige bivirkninger av grad ≥ 3 var 31,7 % i JEV-TANA-armen vs. 37,1 % i armen med AR-målrettet agent. Forekomsten av pasienter som permanent avsluttet behandling i studien på grunn av bivirkninger var 19,8 % i JEV-TANA-armen vs. 8,1 % i armen med AR-målrettet agent. Forekomsten av pasienter som hadde en bivirkning som førte til dødelig utfall var 5,6 % i JEV-TANA-armen vs. 10,5 % i armen med AR-målrettet agent.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med JEV-TANA i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved indikasjon prostatakreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

JEV-TANA ble undersøkt i en åpen multisenter fase 1/2-studie med totalt 39 pediatriske pasienter (i alderen 4-18 år i fase 1-delen av studien og i alderen 3-16 år i fase 2-delen av studien). Fase 2-delen viste ingen effekt av kabazitaksel som monoterapi i den pediatriske populasjonen med tilbakevendende eller refraktært diffus ponsgliom (DIPG) og høygradig gliom (HGG) behandlet med 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført med 170 pasienter med avanserte solide tumorer ($n=69$), metastatisk brystkreft ($n=34$) og metastatisk prostatakreft ($n=67$). Disse pasientene fikk 10 til 30 mg/m² kabazitaksel ukentlig eller hver tredje uke.

Absorpsjon

Etter 1 times intravenøs administrasjon av 25 mg/m² kabazitaksel hos pasienter med metastatisk prostatakreft ($n=67$), var $C_{\max}$ 226 ng/ml (Variasjonskoeffisient (CV): 107 %) og ble nådd på slutten av 1-times infusjonen ($t_{\max}$). Gjennomsnittlig AUC var 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

Ingen større avvik fra doseproporsjonaliteten ble observert fra 10 til 30 mg/m² hos pasienter med avanserte solide tumorer ($n=126$).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (V_{ss}) var 4870 l (2640 l/m² for en pasient med en median kroppsoverflate på 1,84 m²) ved steady state.

In vitro var binding av kabazitaksel til humane serumproteiner 89-92 % og ble ikke mettet opp til 50.000 ng/ml, som dekker den maksimale konsentrasjonen observert i kliniske studier. Kabazitaksel bindes hovedsakelig til humant serumalbumin (82,0 %) og lipoproteiner (87,9 % til HDL, 69,8 % til LDL, og 55,8 % til VLDL). Konsentrasjonsfordelingen blod-til-plasma *in vitro* i humant blod varierte fra 0,90 til 0,99 noe som indikerer at kabazitaksel var likt fordelt mellom blod og plasma.

Biotransformasjon

Kabazitaksel metaboliseres i stor grad i leveren (> 95 %), hovedsaklig av CYP3A-isoenzymet (80 % til 90 %). Kabazitaksel er hovedforbindelsen som sirkulerer i humant plasma. Syv metabolitter ble detektert i plasma (inkludert 3 aktive metabolitter dannet via O-demetylering), hvorav hovedmetabolitten står for 5 % av utgangseksposeringen. Ca 20 metabolitter av kabazitaksel skilles ut i human urin og feces.

Basert på *in vitro*-studier er det en potensiell risiko for at kabazitaksel i klinisk relevante konsentrasjoner kan virke hemmende på andre legemidler som er hovedsaklig CYP3A-substrater. En klinisk studie har imidlertid vist at kabazitaksel (25 mg/m² gitt som en enkelt 1-times infusjon) ikke påvirket plasmanivået av midazolam, som er et probesubstrat for CYP3A. I terapeutiske doser forventes det derfor ikke at samtidig administrering av CYP3A-substrater og kabazitaksel til pasienter skal få noen klinisk betydning.

Det er ingen potensiell risiko for hemming av legemidler som er substrater for andre CYP-enzymmer (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 og 2D6) og heller ikke potensiell risiko for induksjon av kabazitaksel på legemidler som er substrater for CYP1A, CYP2C9, og CYP3A. Kabazitaksel hemmet ikke den viktigste metaboliseringsmekanismen for warfarin til 7-hydroksywarfarin *in vitro*, som medieres av CYP2C9. Derfor forventes ingen farmakokinetisk interaksjon av kabazitaksel på warfarin *in vivo*.

In vitro hemmet ikke kabazitaksel Multidrug-Resistant Proteins (MRP): MRP1 og MRP2 eller Organisk Kationtransportør (OCT1). Kabazitaksel hemmet transporten av P-glykoprotein (PgP) (digoksin, vinblastin), brystkreftresistensprotein (BCRP) (metotreksat) og organisk aniontransporterende polypeptid OATP1B3 (CCK8), ved konsentrasjoner minst 15 ganger høyere enn observert i klinisk setting, mens transport av OATP1B1 (østradiol-17 β -glukuronid) ble hemmet ved bare 5 ganger høyere konsentrasjon enn observert i klinisk setting. Derfor er risiko for interaksjon med MRP-, OCT1-, PgP-, BCRP- OG OATP1B3-substrater lite sannsynlig *in vivo* ved doseringen 25 mg/m². Det er en mulig risiko for interaksjon med OATP1B1-transportøren, særlig i løpet av infusjonstiden (1 time) og opptil 20 minutter etter avsluttet infusjon (se pkt. 4.5).

Eliminering

Etter en 1-times intravenøs infusjon av 25 mg/m² [¹⁴C]-kabazitaksel hos pasienter ble ca. 80 % av dosen eliminert i løpet av 2 uker. Kabazitaksel skilles hovedsakelig ut i feces som tallrike metabolitter (76 % av dosen); mens renal utskillelse av kabazitaksel og dets metabolitter står for mindre enn 4 % av dosen (2,3 % som uendret legemiddel i urin).

Kabazitaksel hadde en høy plasmaclearance på 48,5 l/t (26,4 l/t for en pasient med median kroppsoverflate på 1,84 m²) og en lang terminal halveringstid på 95 timer.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

I den farmakokinetiske populasjonsanalysen med 70 pasienter på 65 år eller eldre (57 pasienter fra 65 til 75 år og 13 pasienter over 75 år) ble det ikke observert noen effekt av alder på farmakokinetikken til kabazitaksel.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av JEVTANA har ikke blitt fastslått hos barn og ungdom under 18 år.

Nedsatt leverfunksjon

Kabazitaksel skilles hovedsakelig ut via hepatisk metabolisme.

En dedikert studie hos 43 kreftpasienter med nedsatt leverfunksjon viste ingen virkning på farmakokinetikken til kabazitaksel av lett (total bilirubin > 1 til < 1,5 x ULN eller ASAT > 1,5 x ULN) eller moderat (total bilirubin > 1,5 til $\leq$ 3,0 x ULN) nedsatt leverfunksjon. Maksimal tolerert dose (MTD) var henholdsvis 20 og 15 mg/m² kabazitaksel.

Hos 3 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 ULN), ble det observert 39 % redusert clearance sammenlignet med pasienter med svakt nedsatt leverfunksjon. Dette tyder på at alvorlig nedsatt leverfunksjon har innvirkning på farmakokinetikken til kabazitaksel. MTD ble ikke bestemt hos pasientene med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kabazitaksel dosen bør reduseres hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon basert på sikkerhets- og toleransedata (se pkt. 4.2, 4.4). JEVTANA er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Kabazitaksel utskilles i minimal grad via nyrene (2,3 % av dosen). En farmakokinetisk populasjonsstudie utført med 170 pasienter hvorav 14 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance i området 30 til 50 ml/min) og 59 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance i området 50 til 80 ml/min) viste at lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ikke hadde effekt av betydning på farmakokinetikken til kabazitaksel. Dette ble bekreftet i en dedikert komparativ farmakokinetisk studie hos kreftpasienter med solide tumorer med normal nyrefunksjon (8 pasienter), moderat nedsatt nyrefunksjon (8 pasienter) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon

(9 pasienter), som fikk flere behandlinger med kabazitaksel i intravenøse enkeltinfusjoner opptil 25 mg/m².

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble sett i kliniske studier, men som ble sett hos hunder etter enkeltdose, 5-dagers og ukentlig administrasjon ved eksponeringsnivåer lavere enn kliniske eksponeringsnivåer og med mulig klinisk betydning, var arteriolær/periarteriolær nekrose i lever, gallegang-hyperplasi og/eller hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.2).

Bivirkninger som ikke ble sett i kliniske studier, men som ble sett hos rotter i toksisitetsstudier med gjentatt dosering ved eksponeringsnivåer høyere enn kliniske eksponeringsnivåer og med mulig klinisk betydning, var øyelidelser karakterisert ved svelling/degenerering av linsefibre innenfor linsekapselen. Disse effektene var delvis reversible etter 8 uker.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med kabazitaksel.

Kabazitaksel induserte ikke mutasjoner i den bakterielle reversmutasjonstesten (Amestesten). Det var ikke klastogent i en *in vitro*-test med humane lymfocytter (ingen induksjon av strukturelle kromosomavvik, men det økte antall polyploide celler) og induserte en økning av mikronuklei i *in vitro*-testen med rotter. Disse gentoksiske effektene (via en aneugenisk mekanisme) er en følge av den farmakologiske aktiviteten til forbindelsen (hemmet tubulin-depolymerisering).

Kabazitaksel påvirket ikke parringsoppførsel eller fertilitet hos behandlede hannrotter. Imidlertid ble degenerering av sædblæren og sædrøatrofi i testis observert hos rotte, og testikkeldegenerering (minimal epitelial enkelcellenekrose i epididymis) observert hos hunder, i toksisitetsstudier med gjentatt dosering. Eksponering hos dyr var tilsvarende eller lavere enn sett hos mennesker som får klinisk relevante doser kabazitaksel.

Kabazitaksel induserte embryoføtal toksisitet i hunnrotter som ble behandlet intravenøst en gang daglig fra drektighetsperiodens dag 6 til 17 knyttet til maternal toksisitet, og besto av fosterdød og redusert gjennomsnittlig fødselsvekt forbundet med forsinket skjelettbendannelse. Eksponering hos dyr var lavere enn sett hos mennesker som får klinisk relevante doser kabazitaksel. Kabazitaksel krysset placentabarrieren hos rotter.

Hos rotter ble kabazitaksel og dets metabolitter skilt ut i melk i mengder opptil 1,5 % av administrert dose i løpet av 24 timer.

Evalueringsstudier (Environmental risk assessment, ERA)

Resultatet av evalueringsstudier for miljørisiko tyder på at bruk av JEVTANA ikke vil forårsake signifikant risiko for det akvatiske miljøet (se pkt. 6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering)

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Konsentrat

Polysorbat 80

Sitronsyre

Oppløsningsvæske

Etanol 96 %

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6. PVC-holdige infusjonsbeholdere eller infusjonssett med polyuretan må ikke brukes under tilberedning og administrasjon av infusjonsvæsken.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter åpning

Hetteglassene med konsentrat og oppløsningsvæske må brukes umiddelbart. Dersom de ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar.

Etter første fortynning av konsentrat med oppløsningsvæske

Kjemisk og fysikalsk stabilitet i 1 time har blitt vist ved romtemperatur (15 °C - 30 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør blandingen konsentrat/oppløsningsvæske brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, bortsett fra dersom fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter siste fortynning i infusjonspose/flaske

Kjemisk og fysikalsk stabilitet av infusjonsvæsken har blitt demonstrert i 8 timer ved romtemperatur (inkludert 1 times infusjonstid) og i 48 timer i kjøleskap (inkludert 1 times infusjonstid).

Av mikrobiologiske hensyn bør infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, bortsett fra dersom fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

For oppbevaringsbetingelser etter åpning og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En pakning inneholder ett hetteglass konsentrat og ett hetteglass oppløsningsvæske:

- Konsentrat: 1,5 ml konsentrat i et 15 ml klart hetteglass (type I) lukket med en grå gummipropp av klorbutyl forseglest med en aluminiumshette med lysegrønt flip-off plastikklokk. Hvert hetteglass inneholder 60 mg kabazitaksel per 1,5 ml nominelt volum (fyllvolum: 73,2 mg kabazitaksel/1,83 ml). Dette fyllvolumet ble etablert under utviklingen av JEVTANA for å kompensere for væsketap under tilberedningen av premiks. Det ekstra fyllvolumet sikrer at det etter fortynning med **hele** innholdet i den medfølgende oppløsningsvæsken er mulig å trekke ut minimum 6 ml premiks som inneholder 10 mg/ml JEVTANA, tilsvarende deklarerert mengde 60 mg per hetteglass.
- Oppløsningsvæske: 4,5 ml oppløsningsvæske i et 15 ml klart hetteglass (type I) lukket med en grå gummipropp av klorbutyl forseglest med en gullfarget aluminiumshette med fargeløst flip-off plastikklokk. Hvert hetteglass inneholder 4,5 ml nominelt volum (fyllvolum: 5,67 ml). Dette fyllvolumet ble etablert under utviklingen, og det ekstra fyllvolumet sikrer at konsentrasjonen av JEVTANA i premiksløsningen blir 10 mg/ml etter at **hele** innholdet i hetteglasset med oppløsningsvæske har blitt tilsatt hetteglasset med JEVTANA 60 mg konsentrat.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

JEVTANA bør bare tilberedes og administreres av personell med opplæring i håndtering av cytotoksiske legemidler. Gravide bør ikke håndtere legemidlet. Som for andre antineoplastiske legemidler må forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av JEVTANA-oppløsninger, inkludert bruk av sikkerhetsutstyr, utstyr for personbeskyttelse (f.eks. hansker) og tilberedningsprosedyrer. Hvis JEVTANA kommer i kontakt med huden i hvilket som helst steg i tilberedningen, vask straks grundig med såpe og vann. Hvis det kommer i kontakt med slimhinner, vask straks grundig med vann.

Fortynn alltid konsentratet til infusjonsvæske med **hele** volumet av den medfølgende oppløsningsvæsken før tilsetning til infusjonsvæsken.

Vennligst les **HELE** denne instruksjonen før blanding og fortynning. Det er nødvendig med **TO** fortynninger av JEVTANA før administrering. Vennligst følg instruksjonen for tilberedning under.

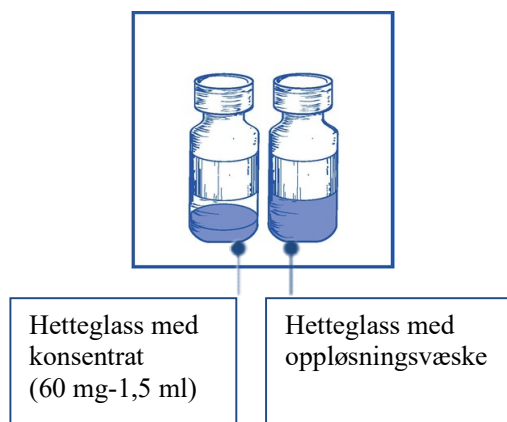
NB: Både hetteglasset med JEVTANA 60 mg/1,5 ml konsentrat (fyllvolum 73,2 mg kabazitaksel/1,83 ml) og hetteglasset med oppløsningsvæske (fyllvolum 5,67 ml) inneholder et ekstra fyllvolum som skal kompensere for væsketap under tilberedningen. Det ekstra fyllvolumet sikrer at sluttkonsentrasjonen av kabazitaksel i oppløsningen blir 10 mg/ml etter fortynning med **HELE** volumet av oppløsningsvæsken.

Følgende totrinns fortynningsprosess må utføres med aseptisk teknikk for å tilberede infusjonsvæsken.

Trinn 1: Første fortynning av konsentrat til infusjonsvæske med medfølgende oppløsningsvæske:

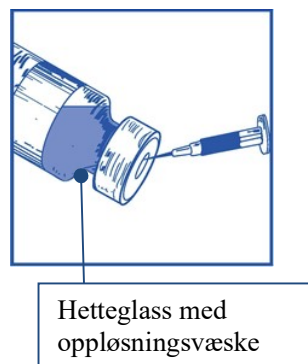
Trinn 1.1

Inspiser hetteglassene med konsentrat og medfølgende oppløsningsvæske. Konsentratoppløsningen og oppløsningsvæsken skal være klar.



Trinn 1.2

Trekk ut **hele** volumet av den medfølgende oppløsningsvæsken med en sprøyte ved å delvis snu hetteglasset opp ned. Bruk aseptisk teknikk.

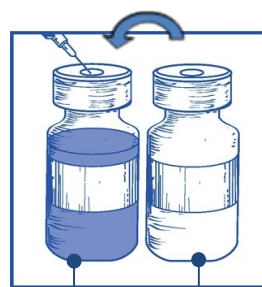


Trinn 1.3

Injiser **hele** volumet inn i det tilhørende hetteglasset med konsentrat.

Sett kanylen mot innsiden av veggen til hetteglasset med konsentrat og injiser sakte for å begrense skumdannelse så mye som mulig.

Oppløsningen inneholder 10 mg/ml kabazitaksel etter denne rekonstitueringen.



Blanding av konsentrat og oppløsningsvæske, 10 mg/ml

Hetteglass med oppløsningsvæske

Trinn 1.4

Fjern sprøyte og kanyle og bland manuelt og forsiktig ved å snu hetteglasset opp ned gjentatte ganger inntil oppløsningen er klar og homogen. Det kan ta ca. 45 sekunder.



Blanding av konsentrat og oppløsningsvæske, 10 mg/ml

Trinn 1.5

La denne oppløsningen stå i ca. 5 minutter og kontroller at den er homogen og klar.

Det er normalt noe skum igjen etter denne tidsperioden.



Blanding av konsentrat og oppløsningsvæske, 10 mg/ml

Denne blandingen av konsentrat og oppløsningsvæske inneholder 10 mg/ml kabazitaksel (minst 6 ml uttrekkbart volum). Den andre fortynningen bør gjøres umiddelbart (innen 1 time) som beskrevet i trinn 2.

Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass av blandingen konsentrat/oppløsningsvæske for å tilberede den forskrevne dosen.

Trinn 2: Andre (siste) fortynning før infusjon

Trinn 2.1

Trekk ut det nødvendige volumet av blandingen av konsentrat og oppløsningsvæske (10 mg/ml kabazitaksel) med en gradert sprøyte. Bruk aseptisk teknikk. F.eks. vil en dosering på 45 mg JEVTANA tilsvare 4,5 ml av blandingen konsentrat/oppløsningsvæske som ble fremstilt i trinn 1.

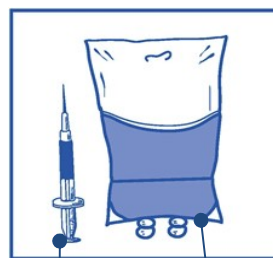
Siden det kan sitte igjen skum på hetteglassveggen etter tilberedningen i trinn 1, er det best å plassere sprøytespissen i midten under uttrekningen.



Blanding av konsentrat og oppløsningsvæske, 10 mg/ml

Trinn 2.2

Injisser inn i en steril infusjonspose uten PVC med enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon. Konsentrasjonen til infusjonsvæsken bør være mellom 0,10 mg/ml og 0,26 mg/ml.

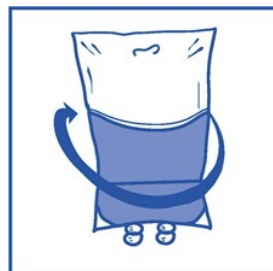


Nødvendig volum av blanding av konsentrat og oppløsningsvæske

5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon

Trinn 2.3

Fjern sprøyten og bland innholdet i infusjonsposen manuelt med gyngende bevegelser.



Trinn 2.4

Som alle parenterale produkter, skal infusjonsvæsken inspiseres visuelt før bruk. Siden infusjonsvæsken er overmettet kan den utkrystallisere over tid. Hvis det skjer skal ikke oppløsningen brukes, men destrueres.



Infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart. Oppbevaringstiden kan imidlertid være lengre ved spesielle betingelser som nevnt i pkt. 6.3.

Et in-line filter med 0,22 mikrometer porestørrelse (også kalt 0,2 mikrometer) anbefales brukt under administrasjon.

Bruk ikke PVC infusjonsbeholdere eller polyuretan infusjonssett til tilberedning og administrasjon av JEV TANA.

JEV TANA må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/676/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. mars 2011

Dato for siste fornyelse: 14. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

JEVTANA 60 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
kabazitaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml konsentrat inneholder 40 mg kabazitaksel.
Ett 1,5 ml hetteglass med konsentrat inneholder 60 mg kabazitaksel.
Hetteglassene med konsentrat (fyllvolum: 73,2 mg kabazitaksel/1,83 ml) og oppløsningsvæske (5,67 ml) har et ekstra fyllvolum for å kompensere for væsketap under tilberedning. Fyllvolumet sikrer at konsentrasjonen etter **første fortynning med HELE volumet i hetteglasset med oppløsningsvæske** er 10 mg/ml kabazitaksel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer
Hetteglass med konsentrat: polysorbat 80 og sitronsyre.
Hetteglass med oppløsningsvæske: etanol 96 % og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 1,5 ml konsentrat og 1 hetteglass med 4,5 ml oppløsningsvæske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Hetteglass til engangsbruk.

ADVARSEL: To fortynninger kreves. Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk (infusjon) ETTER siste fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM

8. UTLØPSDATO

EXP

Se pakningsvedlegget for holdbarhet av den fortynnede oppløsningen

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/676/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
--

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED KONSENTRAT
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

JEVTANA 60 mg sterilt konsentrat
kabazitaksel

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes med HELE oppløsningsvæsken

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,5 ml
10 mg/ml etter første fortynning

6. ANNET

Til i.v. infusjon etter siste fortynning (se pakn.vedlegg).
Påfylt overskudd.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for JEV TANA

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Bruk HELE volumet til fortynning (se pakn.vedlegg)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4,5 ml (etanol 96 % og vann til injeksjonsvæsker)

6. ANNET

Påfylt overskudd.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

JEVTANA 60 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning kabazitaksel (cabazitaxel)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva JEVTANA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får JEVTANA
3. Hvordan du bruker JEVTANA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer JEVTANA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva JEVTANA er og hva det brukes mot

Navnet på legemidlet er JEVTANA. Virkestoffet heter kabazitaksel. Det tilhører en gruppe legemidler som heter taksaner og som brukes i kreftbehandling.

JEVTANA brukes i behandling av prostatakreft som har utviklet seg etter annen kjemoterapi. Det virker ved å stoppe celler fra å vokse og bli flere.

Som del av behandlingen vil du også ta et kortikosteroid-legemiddel (prednison eller prednisolon) gjennom munnen hver dag. Spør legen om informasjon om dette andre legemidlet.

2. Hva du må vite før du får JEVTANA

Bruk ikke JEVTANA hvis

- du er allergisk (overfølsom) overfor kabazitaksel, andre taksaner, polysorbat 80 eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- antall hvite blodlegemer er for lavt (antall nøytrofile mindre enn eller lik 1500 /mm³),
- du har alvorlig nedsatt leverfunksjon
- du nylig har fått eller skal få gulfebevaksine

Du skal ikke bli gitt JEVTANA hvis noe av det som står over gjelder for deg. Snakk med legen før du får JEVTANA dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før hver behandling med JEVTANA vil det bli tatt blodprøver for å kontrollere at du har nok blodceller og tilstrekkelig lever- og nyrefunksjon til å kunne få JEVTANA.

Kontakt legen øyeblikkelig dersom:

- du har feber. Under behandling med JEVTANA er det mer sannsynlig at antall hvite blodceller kan bli redusert. Legen vil kontrollere blodet ditt og din generelle tilstand etter tegn på infeksjoner. Legen kan gi deg andre legemidler for å opprettholde antall blodceller. Personer med lavt antall blodceller kan utvikle livstruende infeksjoner. Det tidligste tegnet på infeksjon kan være feber, så kontakt legen med en gang dersom du får feber.

- du har eller har hatt allergier. Alvorlige allergiske reaksjoner kan inntreffe ved behandling med JEVTANA.
- du har alvorlig eller langvarig diaré, du føler deg kvalm eller har oppkast. Disse hendelsene kan forårsake alvorlig uttørring (dehydrering). Det kan bli nødvendig med behandling hos lege.
- du føler nummenhet, prikking, brennende følelse eller nedsatt følsomhet i hendene eller føttene.
- du har problemer med blødning fra tarmen eller forandret farge på avføringen eller magesmerter. Hvis blødningen eller smertene er sterke vil legen avslutte behandlingen med JEVTANA. Dette skyldes at JEVTANA kan gi økt risiko for blødning eller utvikling av hull i tarmveggen.
- du har nyreproblemer.
- du får gulfarging av hud og øyne, mørkere urin, alvorlig kvalme eller oppkast, ettersom dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer.
- du opplever merkbar økning eller reduksjon i daglig urinvolum.
- du har blod i urinen.

Dersom noe av det som står ovenfor gjelder deg, må du straks kontakte legen. Legen kan redusere JEVTANA-dosen eller stoppe behandlingen.

Andre legemidler og JEVTANA

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi noen legemidler kan påvirke virkningen av JEVTANA, eller JEVTANA kan påvirke virkningen av andre legemidler. Dette inkluderer de følgende legemidlene:

- ketokonazol, rifampicin (mot infeksjoner)
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin (mot epilepsi)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) (naturlig legemiddel mot depresjon og andre lidelser)
- statiner (f.eks. simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin eller pravastatin) (kolesterolsenkende)
- valsartan (mot høyt blodtrykk)
- repaglinid (mot diabetes)

Snakk med legen før du tar vaksiner mens du behandles med JEVTANA.

Graviditet, amming og fertilitet

JEVTANA er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Bruk kondom ved samleie dersom din partner er eller kan bli gravid. JEVTANA kan gjenfinnes i sæd og kan påvirke fosteret. Det frarådes å gjøre en kvinne gravid under og opp til 4 måneder etter behandling, og du bør søke råd om bevaring av spermier før behandlingen siden JEVTANA kan påvirke fertiliteten til menn.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trøtt eller svimmel når du tar dette legemidlet. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy og maskiner før du føler deg bedre.

JEVTANA inneholder etanol (alkohol).

Dette legemidlet inneholder 573 mg alkohol (etanol) i hvert hetteglass med oppløsningsvæske. Mengden i dosen av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 11 ml øl eller 5 ml vin.

Den lave mengden alkohol i dette legemidlet vil ikke ha noen merkbar effekt. Hvis du er alkoholavhengig, har leversykdom eller epilepsi, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker JEVTANA

Instruksjoner for bruk

Legemidler mot allergi vil bli gitt til deg før du får JEVTANA for å redusere risikoen for allergiske reaksjoner.

- JEVTANA vil bli gitt til deg av en lege eller en sykepleier.
- JEVTANA må tilberedes (fortynnes) før det blir gitt. Praktisk informasjon for håndtering og administrasjon av JEVTANA for leger, sykepleiere og farmasøyter er inkludert i dette pakningsvedlegget.
- JEVTANA vil bli gitt som drypp (infusjon) inn i en av blodårene dine (intravenøs bruk) på sykehus i ca. en time.
- Som del av behandlingen vil du også ta et kortikosteroid-legemiddel (prednison eller prednisolon) gjennom munnen hver dag.

Hvor mye og hvor ofte

- Den vanlige dosen avhenger av kroppsoverflaten din. Legen vil beregne kroppsoverflaten din i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal ha.
- Du vil vanligvis få en infusjon hver tredje uke.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg og vil forklare eventuell risiko og fordeler ved behandlingen.

Kontakt lege straks dersom du får noen av de følgende bivirkningene:

- feber (høy kroppstemperatur). Dette er vanlig (kan inntreffe hos opp til 1 av 10 personer).
- alvorlig uttørring (dehydrering). Dette er vanlig (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer). Dette kan skje hvis du har alvorlig eller langvarig diaré, feber eller oppkast.
- sterke magesmerter eller magesmerte som ikke går over. Dette kan inntreffe hvis du har hull i magesekken, spiserøret eller tarmen (gastrointestinal perforering). Dette kan være dødelig.

Hvis noe av det som står over gjelder deg, må du kontakte lege straks.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer):

- redusert antall røde (anemi) eller hvite blodceller (som er viktige for å bekjempe infeksjon)
- redusert antall blodplater (som fører til økt blødningsrisiko)
- tap av appetitt (anoreksi)
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré eller forstoppelse
- ryggsmarter
- blod i urinen
- følelse av tretthet, svakhet eller energimangel (fatigue).

Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer):

- endret smakssans
- andpustenhet
- hoste
- magesmerter
- forbigående hårtap (i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake)
- leddsmerter
- urinveisinfeksjon
- mangler på hvite blodceller sammen med feber og infeksjon

- følelse av nummenhet, prikking, brennende følelse eller redusert følsomhet i hender og føtter
- svimmelhet
- hodepine
- redusert eller økt blodtrykk
- ubehag i magen, halsbrann eller raping
- magesmerter
- hemoroider
- muskelkramper
- smertefull eller hyppig urinering
- urinlekkasje
- nyresykdom eller problemer med nyrene
- sår i munnen eller sår på leppene
- infeksjoner eller infeksjonsrisiko
- høyt blodsukker
- søvnløshet
- mental forvirring
- følelse av uro
- unormal eller nedsatt følelse eller smertefølelse i hender og føtter
- problemer med balansen
- hurtig eller ujevn hjerterytme
- blodpropp i beinet eller i lungene
- rødmende hud
- smerter i munn eller svelg
- blødning fra endetarm
- muskelubehag, verking, svakhet eller smerter
- opphovning av føtter eller bein
- frysninger
- neglsykdom (endret farge på neglene, neglene kan løsne)

Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer):

- lavt kalium i blodet
- ringing i ørene
- huden føles varm
- rødhet i huden
- blærebetennelse, som kan forekomme når du tidligere har fått strålebehandling mot blæren (cystitt på grunn av radiation recall-fenomen)

Hyppighet ikke kjent (kan inntreffe hos et ukjent antall personer):

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som fører til hoste og pustevansker)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer JEVTANA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etter EXP på etiketten på hetteglasset. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Informasjon om oppbevaring og tiden til JEV TANA skal brukes etter at det har blitt fortynnet og er ferdig til bruk, er beskrevet i avsnittet «Praktisk informasjon beregnet på helsepersonell vedrørende tilberedning, administrering og håndtering av Jevtana».

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av JEV TANA

Virkestoff er kabazitaksel. En ml konsentrat inneholder 40 mg kabazitaksel. Ett hetteglass med konsentrat inneholder 60 mg kabazitaksel.

Andre innholdsstoffer er polysorbat 80 og sitronsyre i konsentratet, og 96 % etanol og vann til injeksjon i oppløsningsvæsken (se avsnitt 2 «JEV TANA inneholder alkohol»).

NB: Både hetteglasset med JEV TANA 60 mg/1,5 ml konsentrat (fyllvolum:

73,2 mg kabazitaksel/1,83 ml) og hetteglasset med oppløsningsvæske (fyllvolum: 5,67 ml) inneholder et ekstra fyllvolum for å kompensere for væsketap ved tilberedning. Det ekstra fyllvolumet sikrer at konsentrasjonen av kabazitaksel i oppløsningen etter første fortynning med **HELE** volumet av medfølgende oppløsningsvæske er 10 mg/ml.

Hvordan JEV TANA ser ut og innholdet i pakningen

JEV TANA er et konsentrat til infusjonsvæske (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar, gul til brungul, oljete oppløsning.

Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs væske.

En pakning JEV TANA inneholder:

- Ett klart hetteglass til engangsbruk, lukket med en grå gummipropp forseglet med en aluminiumshette med lysegrønt flip-off plastikklokk, som inneholder 1,5 ml (nominelt volum) konsentrat.
- Ett klart hetteglass til engangsbruk, lukket med en grå gummipropp forseglet med en gullfarget aluminiumshette med fargeløst flip-off plastikklokk, som inneholder 4,5 ml (nominelt volum) oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

PRAKTISK INFORMASJON BEREGNET PÅ HELSEPERSONELL OM TILBEREDNING, ADMINISTRERING OG HÅNDTERING AV JEV TANA 60 mg KONSENTRAT OG VÆSKE TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING.

Denne informasjonen er et supplement til pkt. 3 og 5 for brukeren.

Det er viktig at hele innholdet i denne prosedyren leses før tilberedning av infusjonsvæsken.

Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt de som brukes til fortynningen.

Holdbarhet og spesielle oppbevaringsbetingelser

For pakningen med JEV TANA 60 mg konsentrat og oppløsningsvæske

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Etter åpning

Hetteglassene med konsentrat og oppløsningsvæske må brukes umiddelbart. Hvis de ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar. Av mikrobiologiske hensyn må den totrinns fortynningsprosessen skje under kontrollerte og aseptiske forhold (se under "Forholdsregler ved tilberedning og administrasjon").

Etter første fortynning av JEV TANA 60 mg konsentrat med **hele** volumet i hetteglasset med oppløsningsvæske er kjemisk og fysisk stabilitet vist ved romtemperatur i 1 time under bruk.

Etter siste fortynning i infusjonspose/flaske

Kjemisk og fysisk stabilitet av infusjonsvæsken i 8 timer har blitt demonstrert ved romtemperatur (15 °C - 30 °C) inkludert 1 times infusjonstid, og i 48 timer i kjøleskap inkludert 1 times infusjonstid.

Av mikrobiologiske hensyn bør infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, bortsett fra dersom fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Forholdsregler ved tilberedning og administrasjon

Som for andre antineoplastiske legemidler må forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av JEV TANA-oppløsninger, inkludert bruk av sikkerhetsutstyr, utstyr for personbeskyttelse (f.eks. hansker) og tilberedningsprosedyrer.

Hvis JEV TANA kommer i kontakt med huden i hvilket som helst steg i tilberedningen, vask straks grundig med såpe og vann. Hvis det kommer i kontakt med slimhinner, vask straks grundig med vann.

JEV TANA bør bare tilberedes og administreres av personell med opplæring i håndtering av cytotoxiske legemidler. Gravide bør ikke håndtere produktet.

Fortynn alltid konsentratet til infusjonsvæske med **hele** volumet av den medfølgende oppløsningsvæsken før tilsetning til infusjonsvæsken.

Tilberedningstrinn

Vennligst les **HELE** denne instruksjonen før blanding og fortynning. Det er nødvendig med **TO** fortynninger av JEV TANA før administrering. Vennligst følg instruksjonen for tilberedning under.

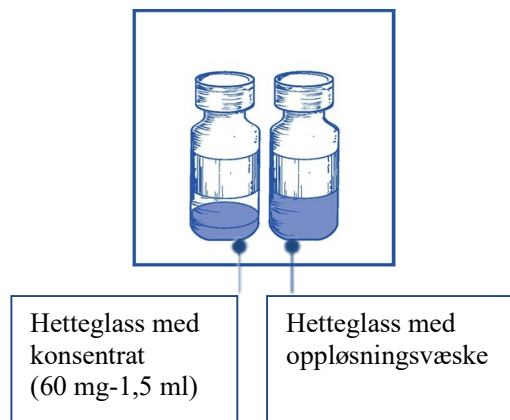
NB: Både hetteglasset med JEV TANA 60 mg/1,5 ml konsentrat (fyllvolum 73,2 mg kabazitaksel/1,83 ml) og hetteglasset med oppløsningsvæske (fyllvolum 5,67 ml) inneholder et ekstra fyllvolum som skal kompensere for væsketap under tilberedningen. Det ekstra fyllvolumet sikrer at konsentrasjonen av kabazitaksel i oppløsningen blir 10 mg/ml etter fortynning med **HELE** volumet av oppløsningsvæsken.

Følgende totrinns fortynningsprosess må utføres med aseptisk teknikk for å tilberede infusjonsvæsken.

Trinn 1: Første fortynning av konsentrat til infusjonsvæske med medfølgende oppløsningsvæske:

Trinn 1.1

Inspiser hetteglassene med konsentrat og medfølgende oppløsningsvæske.
Konsentratoppløsningen og oppløsningsvæsken skal være klar.



Trinn 1.2

Trekk ut **hele** volumet av den medfølgende oppløsningsvæsken med en sprøyte ved å delvis snu hetteglasset opp ned. Bruk aseptisk teknikk.

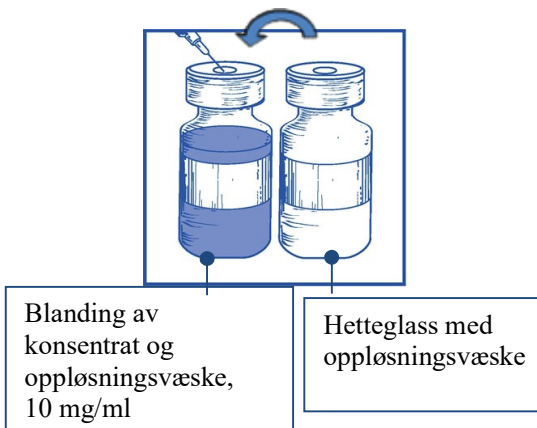


Trinn 1.3

Injiser **hele** volumet inn i det tilhørende hetteglasset med konsentrat.

Sett kanylen mot innsiden av veggen til hetteglasset med konsentrat og injiser sakte for å begrense skumdannelse så mye som mulig.

Oppløsningen inneholder 10 mg/ml kabazitaksel etter denne rekonstitueringen.



Trinn 1.4

Fjern sprøyte og kanyle og bland manuelt og forsiktig ved å snu hetteglasset opp ned gjentatte ganger inntil oppløsningen er klar og homogen. Det kan ta ca. 45 sekunder.



Blanding av konsentrat og
oppløsningsvæske, 10 mg/ml

Trinn 1.5

La denne oppløsningen stå i ca. 5 minutter og kontroller at den er homogen og klar.

Det er normalt noe skum igjen etter denne tidsperioden.



Blanding av konsentrat og
oppløsningsvæske, 10 mg/ml

Denne blandingen av konsentrat og oppløsningsvæske inneholder 10 mg/ml kabazitaksel (minst 6 ml uttrekkbart volum). Den andre fortynningen bør gjøres umiddelbart (innen 1 time) som beskrevet i trinn 2.

Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass av blandingen konsentrat/oppløsningsvæske for å tilberede den forskrevne dosen.

Trinn 2: Andre (siste) fortynning før infusjon

Trinn 2.1

Trekk ut det nødvendige volumet av blandingen av konsentrat og oppløsningsvæske (10 mg/ml kabazitaksel) med en gradert sprøyte. Bruk aseptisk teknikk. F.eks. vil en dosering på 45 mg JEVTANA tilsvare 4,5 ml av blandingen av konsentrat og oppløsningsvæske som ble fremstilt i trinn 1.

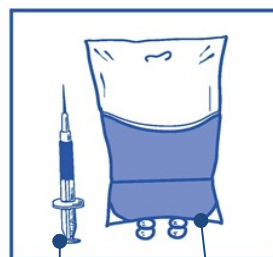
Siden det kan sitte igjen skum på hetteglassveggen etter tilberedningen i trinn 1, er det best å plassere sprøytespissen i midten under uttrekningen.



Blanding av konsentrat og
oppløsningsvæske, 10 mg/ml

Trinn 2.2

Injisert inn i en steril infusjonspose uten PVC med enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon. Konsentrasjonen til infusjonsvæsken bør være mellom 0,10 mg/ml og 0,26 mg/ml.

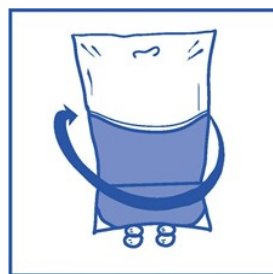


Nødvendig volum av blanding av konsentrat og oppløsningsvæske

5 % glukoseløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon

Trinn 2.3

Fjern sprøyten og bland innholdet i infusjonsposen manuelt med gyngende bevegelser.



Trinn 2.4

Som alle parenterale produkter, skal infusjonsvæsken inspiseres visuelt før bruk. Siden infusjonsvæsken er overmettet kan den utkrystallisere over tid. Hvis det skjer skal ikke oppløsningen brukes, men destrueres.



Infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart. Oppbevaringstiden kan imidlertid være lengre ved spesielle betingelser som nevnt i **Holdbarhet og spesielle oppbevaringsbetingelser** over.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Administrasjonsmåte

JEVTANA gis som en 1-times infusjon.

Et in-line filter med 0,22 mikrometer porestørrelse (også kalt 0,2 mikrometer) anbefales brukt under administrasjon.

Bruk ikke PVC infusjonsbeholdere eller polyuretan infusjonssett til tilberedning og administrasjon av infusjonsvæsken.