

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JEVTANA 60 mg/ 1.5 ml İnfüzyonluk Konsantre Çözelti ve Çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir ml konsantre 40 mg kabazitaksel içerir.

Her 1.5 ml İnfüzyonluk Konsantre Çözelti 60 mg kabazitaksel içerir.

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

Yardımcı maddeler:

Tek kullanımlık çözücü flakonu 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

Hormonal tedaviye ve sonrasında dosetaksel temelli kemoterapiye dirençli olan metastatik hastalıkta, progresyonun PSA ve görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği performans durumu ECOG:0-1 olan, metastatik prostat kanserli hastalarda prednizolon ile kombine olarak kullanılması endikedir.

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 JEV-TANA uygulamasından en az 30 dakika önce aşağıdaki intravenöz ilaçlarla önerilen premedikasyon rejimi uygulanmalıdır:

- antihistaminik (dekslorfeniramin 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 JEVTANA 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 göre verilmiştir (CTCAE 4.0 -Common Terminology Criteria for Adverse Events)):

Tablo 1 - Kabazitaksel ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonda önerilen doz ayarlaması

Advers Reaksiyonlar	Doz Ayarlaması
G-CSF dahil uygun tedaviye karşın uzamış derece ≥ 3 nötropeni (> 1 hafta)	Nötrofil sayısı >1500 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 >1500 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 azaltılması düşünülür.

20 mg/m^2 dozda bu reaksiyonlardan herhangi biri hastada deneyimleniyorsa tedavi kesilmelidir.

Uygulama şekli

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

İnfüzyonluk konsantre çözeltiyi infüzyon çözeltisine eklemekten önce, her zaman ambalajda tedarik edilen çözücü ile seyreltiniz.

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

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

- JEVTANA konsantre flakonu ve çözücü alınır. Konsantre çözelti flakonu içindeki çözelti berrak olmalıdır.
- Bir enjektör ile çözücü içeriğinin tümü kısmen ters çevrilerek çekilir ve JEVTANA konsantre flakonuna eklenir. Çözücü enjeksiyonu sırasında köpüklenmeyi önlemek için iğne konsantre flakonunun duvarına doğru tutularak yavaşça enjekte edilir.

- 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.
- Çözelti yaklaşık 5 dakika dinlendirilir ve tekrar berrak/homojen olup olmadığı kontrol edilir. Bu sürenin sonunda köpüğün olması normaldir.

Elde edilen konsantre-çözücü karışımı 10 mg/ml kabazitaksel içermektedir (en az 6 ml çekilebilir hacimli). Ardından hemen (1 saat içinde) ikinci basamaktaki seyreltme işlemine geçilir.

Elde edilen konsantre-çözücü karışımı 10 mg/ml kabazitaksel içermektedir (en az 6 ml çekilebilir hacimli). Ardından hemen (1 saat içinde) ikinci basamaktaki seyreltme işlemine geçilir.

Basamak 2: İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması

- Hasta için gerekli olan doza uygun hacimde ve 10 mg/ml konsantrasyonundaki konsantre-çözücü karışımı dereceli bir enjektör ile çekilir. Örneğin, 45 mg JEVTANA için 4.5 ml konsantre-çözücü karışımı gerekmektedir. Uygun doz için birden fazla konsantre-çözücü flakonu gerekebilir.
- Bu çözelti flakonunun duvarında köpük olabileceğinden enjektör iğnesinin çekilirken ortadan yerleştirilmesi tercih edilir.
- PVC içermeyen infüzyon torbası kullanılır ve çekilen miktar %5 glukoz çözeltisi veya %0.9 (9 mg/ml) sodyum klorür çözeltisi içine alınır. İnfüzyonluk çözeltinin konsantrasyonu 0.10 -0.26 mg/ml olmalıdır.
- Enjektör çıkarılır ve infüzyon poşeti/torbası içeriği el ile döndürülerek karıştırılır.

JEVTANA infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kullanım sırasındaki saklama süresi bölüm 6.3'de belirtilen özel koşullarda daha uzun olabilir. Tüm parenteral ürünlerde olduğu gibi, elde edilen infüzyonluk çözelti kullanılmadan önce görsel olarak incelenmelidir. İnfüzyonluk çözelti aşırı doymuş olduğundan zaman içinde kristalleşebilir. Bu durumda çözelti kullanılmamalı ve imha edilmelidir.

PVC infüzyon kapları ve poliüretan infüzyon setleri kullanılmamalıdır.

Uygulama sırasında 0.22 µm'lik (0,2 mikrometre olarak da adlandırılır) dahili filtre kullanılması önerilmektedir.

İnfüzyon çözeltisi aşırı doymuş olduğundan zaman içinde kristalleşebilir. Bu durumda çözelti kullanılmamalı ve atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Kabazitaksel yaygın olarak karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda resmi çalışmalar yürütülmemiştir. Önlem olarak, kabazitaksel karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanmamalıdır (bilirubin $\geq 1 \times$ Normalin Üst Sınırı (ULN), ya da AST ve/veya ALT $\geq 1.5 \times$ ULN) (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Kabazitaksel çok az miktarda böbreklerden atılır. Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi (CL_{CR}): 50-80 ml/dk) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Orta (CL_{CR}: 30-50 ml/dk)

derecede böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili veri sınırlıdır ve ciddi böbrek yetmezliği ($CL_{CR} < 30$ ml/dk) veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili veri sınırlıdır; bu nedenle bu hastalarda tedavi dikkatli uygulanmalıdır ve hasta tedavi sırasında yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5. 2).

Pediyatrik popülasyon:

Kabazitakselin çocuklardaki ve 18 yaşın altındaki ergenlerdeki güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır.

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 veya polisorbata 80 dahil ilacın formülasyonunda bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık öyküsü
- Nötrofil sayısının $< 1500/mm^3$ olması
- Hepatik yetmezlik (bilirubin $\geq 1 \times$ ULN veya AST ve/veya ALT $\geq 1.5 \times$ ULN)
- 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).

Nötropeni riski

Kabazitaksel tedavisi gören hastalar, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve/veya güncel kurumsal kılavuzlara göre nötropeni komplikasyonları (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskinin düşürülmesi için profilaktik G-CSF alabilir. Klinik özellikleri açısından yüksek riskli olan (> 65 yaş, zayıf performans düzeyi, önceden geçirilmiş febril nötropeni, 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 $1500/mm^3$ ve üzerine çıktığında tedaviye tekrar başlanır (bkz. bölüm 4.3).

Bulantı, kusma, diyare ve dehidratasyon riski

Kabazitaksel uygulamasının ardından diyare gelişen hastalar, yaygın kullanılan antidiyareik ilaçlarla tedavi edilmelidir. 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.

Periferik nöropati

Kabazitaksel alan hastalarda, periferik nöropati, periferik duyuşal nöropati (örn. paresteziler, dizestezi) 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 bağlı ciddi 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.

Kabazitaksel ile tedavi sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hastalar, günlük idrar çıkışında anlamlı bir değişiklik olması halinde bu durumu hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Serum kreatinini, başlangıçta, her kan sayımında ve hastanın idrar çıkışında bir değişiklik olduğunu bildirmesi halinde ölçülmelidir. Kabazitaksel tedavisi $\geq$ Evre 3 CTCAE 4.0 böbrek yetmezliği gelişmesi halinde kesilmelidir.

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

JEVTANA tedavisi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.3). Kabazitaksel büyük oranda karaciğerde metabolize edilir ve karaciğer yetmezliği, kabazitaksel konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. bölüm 5.2)

Karaciğer yetmezliği, JEVTANA ile aynı sınıfta yer alan diğer ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ağır ve yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkma riskini artırır. JEVTANA karaciğer yetmezliği olan hastalara (total bilirubin $\geq$ ULN veya AST ve/veya ALT $\geq 1.5 \times$ ULN) verilmemelidir.

Anemisi olan hastalar

Hemoglobin düzeyi <10 g/dl olan hastalarda dikkatli olunmalı ve klinik olarak gereken uygun önlemler alınmalıdır.

Etkileşimler

Kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını yükseltebileceklerinden, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını düşürebileceklerinden, güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Yardımcı maddeler:

Çözücü, 14 ml bira veya 6 ml şaraba eşdeğer olmak üzere 573.3 mg %96'lık (15% v/v) etanol içerir.

Alkolizm sorunu olanlar için zararlıdır.

Karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi hastalığı olan yüksek riskli hastalarda dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

In vitro çalışmalar kabazitakselin esas olarak CYP3A (%80-90) enzimi ile metabolize olduğunu ve CYP3A enzimini inhibe ettiğini göstermiştir.

CYP3A inhibitörleri

Kabazitakselle formel ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmadığından, güçlü CYP3A inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itraconazol, klaritromisin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, telitromisin, vorikonazol) kabazitaksel konsantrasyonlarını artırması beklenir. Bu nedenle, güçlü CYP3A inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. CYP3A'nın orta derecedeki inhibitörleriyle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

CYP3A indükleyicileri

Kabazitakselle formel ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmadığından, güçlü CYP3A indüktörlerinin (örn. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) kabazitaksel konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Bu nedenle, güçlü CYP3A indüktörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Buna ek olarak, hastaların St. John's Wort (Sarı kantaron) kullanımından da kaçınmaları gerekir.

Aşılamalar

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Kabazitakselin kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması önerilmez.

Gebelik dönemi

Kabazitakselin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan klinik dışı çalışmalarda, insanlara önerilen dozlarda beklenenden anlamlı olarak daha düşük maruziyet dozlarında, kabazitakselin embriyotoksik, fetotoksik ve düşüğe yol açıcı etki gösterdiği ve kabazitakselin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir. (bkz. bölüm 5.3). Diğer sitotoksik tıbbi ürünler gibi kabazitaksel de, ürüne maruz kalan gebe kadınlarda fetüse zarar verebilir.

Kabazitakselin gebelik sırasında kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda mevcut farmakokinetik veriler kabazitaksel ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Bebek üzerindeki risk dışlanamaz. Kabazitaksel emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

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 etkinliği, genotoksik potansiyeli ve bu sınıftaki çeşitli bileşiklerin hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde gözlenen etkileri göz önünde bulundurulduğunda, insanlarda erkeklerin üreme yeteneği üzerindeki etkisi dışlanamaz.

Erkek üreme hücreleri üzerindeki potansiyel etkisi ve seminal sıvı ile potansiyel maruziyet nedeniyle kabazitaksel kullanan erkekler tedavi boyunca etkin bir kontrasepsiyon kullanmalıdır ve bunu son kabazitaksel dozundan sonraki 6 ay boyunca da sürdürmeleri önerilmelidir. Seminal sıvı aracılığıyla potansiyel maruziyet nedeniyle, kabazitakselle tedavi edilen erkekler, tedavi süresince başka birinin ejakülatıyla temasından kaçınmalıdır. Kabazitakselle tedavi edilen erkeklerin, tedavi öncesinde sperm saklanmasıyla ilgili danışmanlık alması önerilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kabazitaksel, güvenlik profili temelinde yorgunluk ve baş dönmesine yol açtığından, araç ve makine kullanma yeteneğini orta derecede etkileyebilir. Tedavi sırasında bu advers reaksiyonların görüldüğü hastaların araç veya makine kullanmaması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Prednizon ya da prednizolon ile kombine olarak kullanılan ile çok yaygın görülen ($\geq 10\%$) Derece 1-4 advers reaksiyonlar, anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, diyare, yorgunluk, bulantı, kusma, kabızlık, halsizlik, karın ağrısı, hematüri, sırt ağrısı, iştahsızlık, periferik nöropati (duysal ve motor periferik nöropati), ateş, dispne, tat alma bozukluğu, öksürük, eklem ağrısı ve alopesidir.

Kabazitaksel alan hastalarda yaygın ($\geq 5\%$) olarak görülen derece ≥ 3 advers reaksiyonlar, nötropeni, lökopeni, anemi, febril nötropeni, diyare , yorgunluk ve astenidir.

JEVTANA kullanan hastalardan 68'i (%18.3) ve mitoksantron kullanan hastalardan 18'i (%8.4'ü) advers ilaç reaksiyonu nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. JEV-TANA tedavisinin bırakılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyon nötropeni ve böbrek yetmezliği olmuştur.

TROPIC Çalışması'nda (n=371) prednizon ya da prednizolon kombinasyonunda JEV-TANA ile bildirilen advers reaksiyonlar ve hematolojik anormallikler, sıklıkları ile birlikte aşağıda sunulmaktadır.

Sıklık şöyle tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:

Septik şok, sepsis, selülit, idrar yolu enfeksiyonu, influenza, sistit, üst solunum yolu enfeksiyonu, Herpes zoster, kandidiyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Nötropeni^{a*}, Anemi^a, lökopeni^a, trombositopeni^a

Yaygın:

Febril nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın:

Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın:

Anoreksi

Yaygın:

Dehidratasyon, hiperglisemi, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

Anksiyete, zihin bulanıklığı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Tat alma bozukluğu

Yaygın:

Periferik nöropati, periferik duyuşal nöropati, başdönmesi, başağrısı, parestezi, letarji, hipoestezi, siyatik

Göz hastalıkları

Yaygın:

Konjonktivit, gözyaşı artışı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:

Kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak hastalıklar *

Yaygın:

Atrial fibrilasyon, taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın:

Hipotansiyon, derin ven trombozu, hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, ateş basması, kızarma

Solunum, göğüs ve mediastin ile ilgili hastalıklar

Çok yaygın:

Dispne, öksürük

Yaygın:

Orofarengeal ağrı, pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

Diyare, bulantı, kusma, konstipasyon, karın ağrısı

Yaygın:

Dispepsi, üst karın ağrısı, hemoroid, gastroözofageal reflü, rektal kanama, ağız kuruluğu, karında şişlik

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok yaygın:

Alopesi

Yaygın:

Deride kuruluk, eritem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın:

Sırt ağrısı, eklem ağrısı

Yaygın:

Kol ve bacak ağrısı, kas spazmları, kas ağrısı, kas-iskelet kaynaklı göğüs ağrısı, böğür ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın:

Hematüri

Yaygın:

Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, dizüri, renal kolik, pollakiüri, hidronefroz, üriner retansiyon, üriner enkontinans, üreter tıkanması

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Yaygın:

Pelvik ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:

Yorgunluk, halsizlik, ateşlenme

Yaygın:

Periferik ödem, mukoza enflamasyonu, ağrı, göğüs ağrısı, ödem, titreme, kırıklık

Araştırmalar

Yaygın:

Kilo kaybı, aspartat aminotransferaz artışı, transaminaz artışı

^a laboratuvar değerleri temelinde

* aşağıda ayrıntılı kısma bkz.

Bazı advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

Nötropeni ve ilgili klinik olaylar

Derece ≥ 3 nötropeni insidansı laboratuvar verilerine göre %81.7'dir. Derece ≥ 3 klinik ve febril nötropeni advers reaksiyon insidansı sırasıyla %21.3 ve %7.5'dir.

Nötropenik komplikasyonlar bazı olgularda ölümcül sonlanabilen nötropenik infeksiyonlar (%0.5), nötropenik sepsis (%0.8) ve septik şoku (%1.1) içermektedir.

G-CSF kullanımının nötropeni insidans ve şiddetini sınırladığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Kardiyak hastalıklar ve aritmiler

Kardiyak hastalıklar arasında Bütün Derecelerden olaylar, 6 hastada (%1,6) Derece ≥ 3 kardiyak aritminin görüldüğü kabazitaksel grubunda daha sık görülmüştür. Kabazitakselle taşikardi olaylarının hiçbirisi Derece ≥ 3 değildir. Atriyal fibrilasyon insidansı kabazitaksel grubunda %1,1'dir. Kabazitakselle kalp yetmezliği olayları daha sık görülmüştür. Kabazitaksel grubunda bir hasta kalp yetmezliğinden ölmüştür. 1 hastada fatal ventriküler fibrilasyon, 2 hastada kardiyak arrest bildirilmiştir. Araştırmacı tarafından bunların hiçbirisi ilişkili bulunmamıştır.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

JEVTANA grubunda bütün derecelerde böbrek yetmezliği %2.2, derece ≥ 3 böbrek yetmezliği %1,6 oranında gözlenmiştir.

Araştırmalar

Derece ≥ 3 anemi, AST, ALT ve bilirubin artışı insidansı sırasıyla %10.6, %0.7, %0.9 ve %0.6 olmuştur.

Yaşlı popülasyon

Prostat kanseri çalışmasında JEVTANA ile tedavi edilen 371 hastadan 240'ı 65 yaş üzerinde olup 70'i 75 yaşından büyüktür.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha genç hastalara göre ≥ 5 daha yüksek oranda bildirilmiştir: yorgunluk, klinik nötropeni, asteni, pireksi, baş dönmesi, üriner sistem infeksiyonu ve dehidrasyon .

65 yaş ve üzerindeki hastalarda genç hastalara göre daha fazla görülen derece ≥ 3 advers reaksiyonlar: laboratuvara dayalı nötropeni, klinik nötropeni ve febril nötropeni (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

JEVTANA'nın 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 ilaçlar
ATC Kodu: Henüz belirlenmemiştir.

Etki mekanizması

Kabazitaksel bir antineoplastik ilaç olup hücrelerin mikrotübüler ağını bozarak etki göstermektedir. Kabazitaksel tübülüne bağlanır ve mikrotübüllerde tübülünleri bir araya getirirken aynı zamanda ayrışmalarını da baskılar. Bu durum mitotik ve interfaz sellüler 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 etkinlik ve güvenilirlik

Prednizon ya da prednizolon kombinasyonunda JEV-TANA etkinlik ve güvenilirliği, önceden dosetaksel içeren rejim ile tedavi görmüş hormona dirençli metastatik prostat kanseri hastalarında yürütülen randomize, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmasında değerlendirilmiştir.

Toplam 755 hasta en fazla 10 siklus 3 hafta ara ile günde 10 mg oral prednizon ya da prednizolon eşliğinde JEV-TANA 25 mg/m² iv (n=378) ya da mitoksantron 12 mg/m² iv tedavilerine randomize edilmiştir (n=377).

Çalışmaya 18 yaşından büyük, hormona dirençli metastatik prostat kanseri olup RECIST ölçütleri ile ölçülebilir ya da ölçülemeyen hastalığı olup PSA düzeyinde yükselme ya da yeni lezyon saptanmış olan ve Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 0- 2 arasındaki hastalar katılmıştır. Hastaların nötrofil sayısı >1500/mm³, trombosit sayısı >100000/mm³, hemogloblin >10 gr/dl, kreatinin <1.5 x ULN, total bilirubin <1 x ULN, AST ve ALT <1.5 x ULN 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 ECOG performans durumunu (0-2) içeren demografik veriler tedavi grupları arasında dengelenmiştir. JEVTANA grubunda ortalama yaş 68 (46-92)dir. 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.

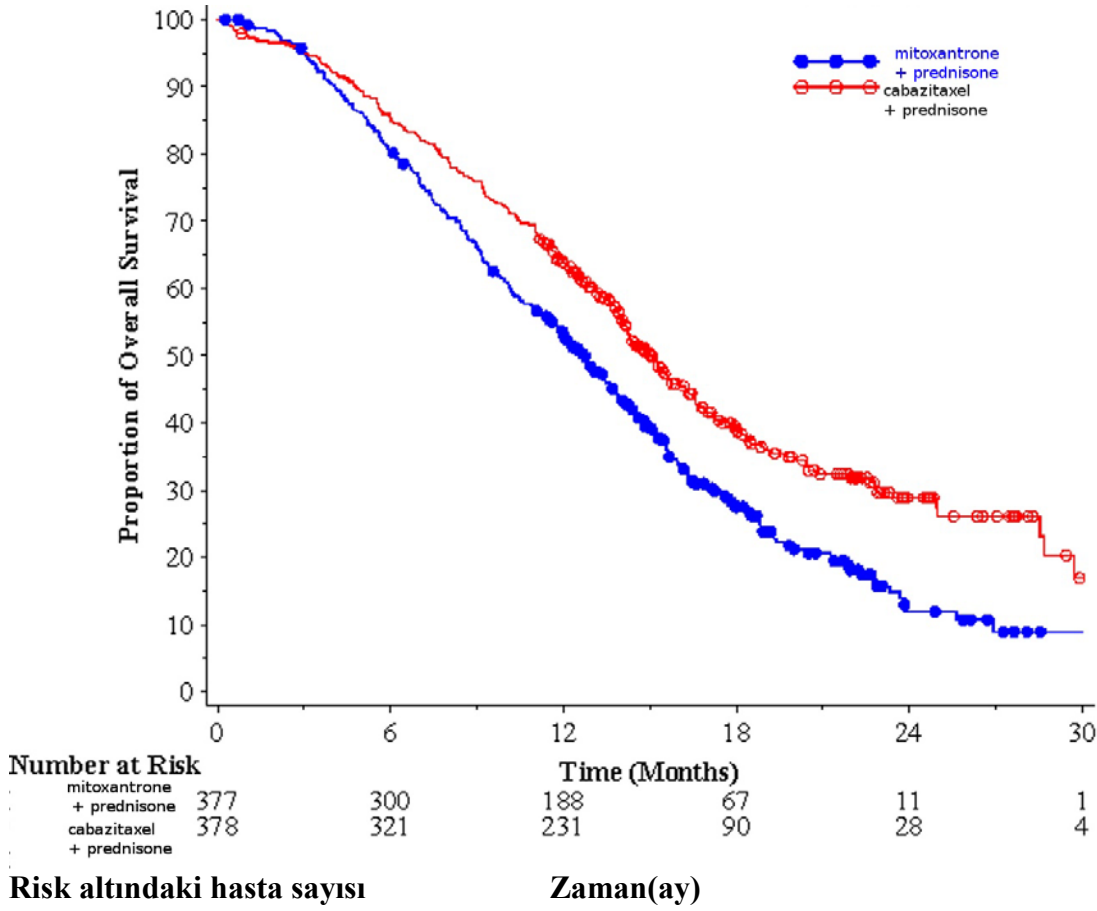
Tablo 3 - Hormona dirençli metastatik prostat kanserinde hastalarının tedavisinde JEVTANA etkinliği

	JEVTANA + prednizon n=378	mitoksantron + prednizon n=377
Toplam sağkalım		
Ölen hasta sayısı (%)	234 (61.9%)	279 (74%)
Medyan sağkalım (ay) (%95 GA)	15.1 (14.1-16.3)	12.7 (11.6-13.7)
Risk oranı (HR) ¹ (%95 GA)	0.70 (0.59-0.83)	
P değeri	<0.0001	

¹Cox modeline göre hesaplanan HR; risk oranının 1'den küçük olması JEVTANA lehinedir.

Şekil 1: Kaplan Meier genel sağkalım eğrileri

Genel sağkalım oranı



JEVTANA kolunda mitoksantron koluna göre anlamlı PFS düzelmesi saptanmıştır, 2.8 (2.4-3.0) aya 1.4 (1.4-1.7), HR (%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 HR 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: 13.7-22.0) bulunmuştur ($p = 0.0002$).

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

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 3 hafta ara ile haftalık 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/m² ; medyan BSA 1.84 m²) bulunmuştur.

In vitro, kabazitakselin insanda serum proteinlerine bağlanma oranı %89-92 olup 50000 ng/ml konsantrasyona dek saturasyon sağlanmamıştır. Kabazitaksel esas olarak insanda serum albüminine (%82.0) ve lipoproteinlerine (%87.9 HDL, %69.8 LDL ve %55.8 VLDL) bağlanır. *In vitro* koşullarda insan kanında kan-plazma konsantrasyon oranı 0.90 - 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.

In vitro çalışmalar temelinde kabazitakselin klinik konsantrasyonlarında CYP3A enziminin temel substratı olan ilaçların potansiyel baskılanma riski mevcuttur. Kabazitaksel diğer CYP enzimlerini inhibe etmez. Kabazitaksel ayrıca *in vitro* ortamda CYP izozimlerini (CYP1A, CYP2C ve CYP3A) inhibe etmemiştir.

Kabazitaksel *in vitro* koşullarda varfarinin CYP2C9 ile sağlanan ve 7-hidroksivarfarine dönüştüğü majör transformasyon yolağını baskılamamıştır. Bu nedenle *in vivo* koşullarda kabazitaksel ile varfarin arasında farmakokinetik etkileşim beklenmez. Kabazitaksel esas olarak CYP3A ile metabolize olduğundan güçlü CYP3A indükleyicisi ya da inhibitörü ilaçlar plazma kabazitaksel konsantrasyonunu etkileyebilir. Günde 10 mg uygulanan prednizon ya da prednizolon kabazitakselin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Kabazitakselin Çoklu İlaç Direnci Olan Proteinleri (MRP), Organik Katyon Taşıyıcısı OCT1, P-glikoprotein (PgP) ve Organik Anyon Taşıyıcı Poliipeptidlerin (OATP1B3) ile etkileşim riski *in vivo* koşullarda 25 mg/m² dozda olası değildir. OATP1B1 taşıyıcısı ile etkileşim riski infüzyon süresi (1 saat) ve infüzyon tamamlandıktan sonraki 15 dakika ile sınırlıdır.

Eliminasyon:

25 mg/m² dozda 1 saatlik IV [¹⁴C]-kabazitaksel infüzyonunda verilen dozun yaklaşık %80'i 2 hafta içinde atılmıştır. Kabazitaksel esas olarak feçesten çeşitli metabolitler halinde atılır (dozun %76'sı); kabazitaksel ve metabolitlerinin renal atılımı dozun %43.7'sinden azdır (idrarda değişmemiş ürün oranı %2.3).

Kabazitakselin bir saatlik intravenöz infüzyon sonrasındaki plazma konsantrasyonları, α-, β-, ve γ- yarılanma ömürlerinin sırasıyla 4 dakika, 2 saat ve 95 saat olduğu üç kompartmanlı bir

farmakokinetik modelle tanımlanabilir. Kabazitakselin plazma klirensi yüksek olup 48.5 l/saattir (medyan BSA 1.84 m² olan hastalarda 26.4 l/saat/m²).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

≤65 yaş (n=100) ve üzerindeki (n=70) hastalar ile yapılan popülasyon FK (farmakokinetik) analizinde, kabazitakselin FK parametrelerine yaşın etkisi gözlenmemiştir.

Pediyatrik hastalar:

JEVTANA'nın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerdeki güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel çalışma yürütülmemiştir. Bununla beraber, kabazitaksel primer olarak metabolizma aracılığıyla atıldığından, maruziyetin artması beklenebilir.

Böbrek yetmezliği:

Kabazitakselin böbrekler yolu ile atılımı çok düşük düzeydedir (dozun %2.3'ü). Böbrek yetmezliği olan hastalarda kabazitaksel ile resmi FK çalışması yürütülmemiştir. Bununla birlikte, 14 orta (kreatinin klirensi 30-50 ml/dk) ve 59 hafif (kreatinin klirensi 50- 80 ml/ dk) böbrek yetmezliği olan hastayı içeren ve 170 hasta ile yürütülen popülasyon FK analizinde orta ve hafif böbrek yetmezliğinin kabazitaksel FK parametreleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

Elektrokardiyogram üzerindeki etki:

Çok merkezli, açık, tek gruplu bir çalışmada, solid tümörü olan 94 hastaya üç haftada bir 25 mg/m² dozunda kabazitaksel uygulanmıştır. Birinci kürün ilk gününde 24 saat süreyle yapılan değerlendirmelerde, ortalama QTc aralığında başlangıç değerlerine göre 10 ms üzerinde değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte, çalışma tasarımının kısıtlılıkları nedeniyle, QTc aralığında kabazitaksele bağlı hafif uzamalar (<10 ms) dışlanamaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 karsinogenesis çalışmaları yürütülmemiştir.

Kabazitaksel bakteriyel ters mutasyon (Ames) testinde mutasyona yol açmamıştır. *In vitro* insan lenfosit (yapısal kromozom kırılmasına yol açmamış fakat polipoid hücre sayısını artırmıştır) testinde klastojenik bulunmamıştır ve ≥0.5 mg/kg dozlarında *in vivo* sıçan testinde mikronükleus artışına yol açmıştır. Bununla birlikte, bu genotoksiste bulguları bileşiğin farmakolojik etkinliğine bağlıdır (tübülün depolimerizasyonunu baskılar).

Kabazitaksel tedavi edilen erkek sıçanlarda çiftleşme performansını ya da fertilitiyi etkilememiştir. Bununla birlikte, çoklu siklus çalışmalarında sıçanlarda testiste seminal vezikül dejenerasyonu ve seminifer tüp atrofi, 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.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan klinik dışı çalışmalarda, kabazitakselin embriyotoksik, fetotoksik ve düşüğe yol açıcı etki gösterdiği gösterilmiştir. 6 -17 gestasyonel günlerde, günde bir kez iv kabazitaksel uygulanan dişi sıçanlarda fetal ölüm ve iskelet kemikleşmesinde gecikmeye bağlı düşük doğum ağırlığı şeklindeki emriyofetal toksisite, kabazitakseli klinik dozlarda kullanan insanlardakinden daha düşük maruziyette gözlenmiştir. Kabazitaksel sıçanlarda plasentaya 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 anlamlı bir riske yol açmayacağını göstermiştir (bkz bölüm 6.6 kullanılmamış 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: 3 yıl

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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 valide 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 devam ettiği gösterilmiştir.

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

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Dondurmayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutu bir konsantre flakonu ve bir çözücü flakonu 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: 5.67mL).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

İnfüzyon çözeltisi aşırı doymuş olduğundan zaman içinde kristalleşebilir. Bu durumda çözelti kullanılmamalı ve atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Caddesi No:193
Levent 34394 - İstanbul
Tel: (0212) 339 10 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

135/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ