ЛП-№(000015)-(РГ-RU) от 27.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Джевтана®

Регистрационный номер: ЛП-N (000015)-(РГ-RU).

Торговое наименование: Джевтана®.

Международное непатентованное наименование: кабазитаксел.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

В 1 флаконе с концентратом содержится:

действующее вещество: кабазитаксела ацетоновый сольват (в пересчете на кабазитаксел) – 60,00 мг;

вспомогательное вещество: полисорбат-80 (pH 3,5) – 1,56 г.

Примечание

Используется избыток 22 % для компенсации потерь в процессе приготовления премикса* и извлечения дозы из премикса*. Целевой объем наполнения равен 1,83 мл, что соответствует целевой массе наполнения 1,976 г.

В 1 мл концентрата содержится 40 мг кабазитаксела ацетонового сольвата (в пересчете на кабазитаксел).

В 1 флаконе с растворителем содержится этанол 96 % – 573,3 мг, вода для инъекций до 4,5 мл.

Примечание

Растворитель расфасовывают с избытком 26 % (целевой объем 5,67 мл), чтобы после прибавления к концентрату обеспечить извлечение точной дозы премикса* 10 мг/мл.

*Премикс – это раствор, полученный в результате первичного разведения концентрата прилагаемым растворителем.

Описание

Концентрат для приготовления раствора для инфузий: прозрачная маслянистая жидкость от желтого до коричневато-желтого цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; таксаны.

Код АТХ: L01CD04

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Кабазитаксел является противоопухолевым средством, которое действует путем разрушения клеточной сети микротрубочек. Кабазитаксел связывается с тубулином и способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки.

Кабазитаксел продемонстрировал широкий спектр противоопухолевой активности в отношении поздних стадий опухолей человека, ксенотрансплантированных мышам. Кабазитаксел активен в отношении чувствительных к доцетакселу опухолей. Кроме этого, кабазитаксел показал активность в отношении опухолевых моделей, нечувствительных к химиотерапии, включая доцетаксел.

Фармакокинетика

Популяционный анализ фармакокинетических показателей проводился у пациентов с местно-распространенными солидными опухолями, метастатическим раком молочной железы и метастатическим раком предстательной железы. Эти пациенты получали кабазитаксел в диапазоне доз 10-30 мг/м^2 площади поверхности тела еженедельно или каждые 3 недели.

Абсорбция

После одночасовой внутривенной инфузии кабазитаксела в дозе 25 мг/м^2 площади поверхности тела у пациентов с метастатическим раком предстательной железы максимальная концентрация (C_{max}) кабазитаксела в плазме крови достигалась к концу одночасовой инфузии (T_{max}), среднее значение C_{max} составляло 226 нг/мл. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) составляло 991 нг • ч/мл.

У пациентов с местно-распространенными солидными опухолями не наблюдалось больших отклонений в дозопропорциональности концентраций кабазитаксела в плазме крови в диапазоне доз 10-30 мг/м^2 площади поверхности тела.

Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составлял 4870 л (2640 л/м^2 для пациентов с медианой площади поверхности тела, составляющей 1,84 м^2).

In vitro связь кабазитаксела с человеческими сывороточными белками составляла 89-92 % и была ненасыщаемой до концентрации 50000 нг/мл, которая превышает C_{max}, наблюдавшуюся при клиническом применении препарата. Кабазитаксел, главным образом, связывается с сывороточным альбумином (82,0 %) и липопротеинами (87,9 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

для липопротеинов высокой плотности, 69,8 % для липопротеинов низкой плотности и 55,8 % для липопротеинов очень низкой плотности). *In vitro* в человеческой крови соотношение концентрации в крови и концентрации в плазме крови находится в диапазоне 0,90-0,99, что указывает на одинаковое распределение кабазитаксела в крови и плазме крови.

Исследования, проведенные на животных, показали, что кабазитаксел и его метаболиты экскретируются в грудное молоко, а кабазитаксел еще проникает и через плацентарный барьер.

Метаболизм

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени ($\geq$ 95 %), главным образом, с помощью изоферментов подсемейства CYP3A (80-90 %). Кабазитаксел является основным соединением, циркулирующим в плазме крови. Помимо него, в плазме крови было идентифицировано 7 метаболитов (включая 3 активных метаболита, образующихся в результате О-деметилирования). Концентрация в плазме крови главного из этих метаболитов составляет 5 % от концентрации в плазме крови неизмененного кабазитаксела. Около 20 метаболитов кабазитаксела выводятся с мочой и калом.

По данным исследований *in vitro* потенциальный риск ингибирования кабазитакселом в клинически значимых концентрациях печеночного метаболизма возможен в отношении препаратов, которые, главным образом, являются субстратами изоферментов подсемейства CYP3A. Однако отсутствует какой-либо потенциальный риск ингибирования метаболизма препаратов, которые являются субстратами других изоферментов CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 и CYP2D6). Также *in vitro* кабазитаксел не индуцирует изоферменты подсемейства CYP1A, изофермент CYP2C9 и изоферменты подсемейства CYP3A.

Исследования по взаимодействию, проведенные у человека, показали, что кабазитаксел (вводимый в виде одночасовой внутривенной инфузии в дозе 25 мг/м^2 площади поверхности тела) не изменял плазменных концентраций мидазолама, эталонного субстрата изоферментов подсемейства CYP3A. Таким образом, *in vivo* кабазитаксел не ингибирует изоферменты подсемейства CYP3A.

Сильные индукторы или ингибиторы изоферментов подсемейства CYP3A могут изменять плазменные концентрации кабазитаксела в плазме крови, так как кабазитаксел в основном метаболизируется с помощью изоферментов подсемейства CYP3A.

Преднизолон, принимаемый в дозе 10 мг/сутки, не изменяет фармакокинетику кабазитаксела.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

In vitro кабазитаксел не ингибирует белки множественной резистентности к химиотерапевтическим препаратам (MRP1 и MRP2) или транспортер органических катионов (OCT1). Кабазитаксел ингибирует транспорт Р-гликопротеина (P-gp) (дигоксин, винбластин), белков резистентности к химиотерапевтическим препаратам при раке молочной железы (BCRP) (метотрексат) и полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP1B3) (холецистокинин - CCK8), в концентрациях, как минимум, в 15 раз превышающих концентрации, наблюдаемые в клинических условиях, а также ингибирует транспорт OATP1B1 (эстрадиол-17β-глюкуронид) в концентрациях, только в 5 раз превышающих наблюдаемые в клинических условиях. Поэтому в дозе 25 мг/м^2 площади поверхности тела риск взаимодействия кабазитаксела *in vivo* с субстратами MRP, OCT1, P-gp, BCRP и OATP1B3 маловероятен. Риск взаимодействия кабазитаксела с транспортером OATP1B1 возможен, в особенности, во время проведения внутривенной инфузии (1 ч) и до 20 мин после окончания инфузии.

Выведение

После одночасовой внутривенной инфузии [^{14}C]-кабазитаксела (меченого радиоизотопом кабазитаксела) в дозе 25 мг/м^2 площади поверхности тела у онкологических пациентов приблизительно 80 % введенной дозы выводится в течение двух недель. Кабазитаксел, главным образом, выводится из организма через кишечник (с калом) в виде многочисленных метаболитов (76 % дозы); в то время как почечная экскреция кабазитаксела и его метаболитов составляет менее 4 % от введенной дозы (2,3 % введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде).

Кабазитаксел имеет высокий плазменный клиренс, составляющий 48,5 л/ч (26,44 л/ч/м^2 площади поверхности тела у пациентов с медианой площади поверхности тела 1,84 м^2), и длительный период полувыведения, составляющий 95 ч.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При популяционном анализе фармакокинетических данных пациентов в возрасте 65 лет и старше не наблюдалось какого-либо влияния возраста на фармакокинетику кабазитаксела.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Джевтана® у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Печеночная недостаточность

Кабазитаксел выводится из организма в основном путем печеночного метаболизма.

Печеночная недостаточность легкой (общий билирубин сыворотки крови >1 и ≤1,5 × ВГН [верхняя граница нормы] или АСТ [аспартатаминотрансфераза] сыворотки крови > 1,5 ×

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ВГН) и средней (общий билирубин > 1,5 и ≤3,0 × ВГН) степени тяжести не оказывала влияния на фармакокинетику кабазитаксела у пациентов в специальном исследовании. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин >3,0 × ВГН) наблюдалось снижение клиренса кабазитаксела на 39 %, что указывает на влияние тяжелой степени печеночной недостаточности на фармакокинетику препарата.

Почечная недостаточность

Кабазитаксел незначительно выводится почками (2,3 % от дозы).

Популяционный фармакокинетический анализ, проведенный по данным 170 пациентов, в составе которых было 59 пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и 14 пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) показал, что почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести не оказывала существенного влияния на фармакокинетику кабазитаксела. Это было подтверждено сравнительным исследованием фармакокинетики у пациентов с солидными опухолями с нормальной функцией почек (8 пациентов), пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (8 пациентов) и пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (9 пациентов), которые получали лечение кабазитакселом в виде внутривенной инфузии в дозе до 25 мг/м^2 площади поверхности тела. В исследовании было два пациента с клиренсом креатинина < 15 мл/мин/1,73 м^2 (8 мл/мин/1,73 м^2 и 14 мл/мин/1,73 м^2). Следовательно, имеются ограниченные данные о применении кабазитаксела у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Результаты исследования фармакокинетики и безопасности кабазитаксела на 8 пациентах показали, что тяжелая почечная недостаточность не оказывала значительного влияния на фармакокинетику и безопасность кабазитаксела.

Фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными средствами

Кабазитаксел, главным образом, метаболизируется с помощью изоферментов подсемейства CYP3A.

Курсовой прием кетоконазола (400 мг два раза в сутки), сильного ингибитора изоферментов подсемейства CYP3A, приводил к уменьшению клиренса кабазитаксела на 20 % с соответствующим увеличением его AUC на 25 %. Одновременное применение апрепитанта, умеренного ингибитора изоферментов подсемейства CYP3A, не оказывало эффекта на клиренс и системную экспозицию кабазитаксела.

Курсовой прием рифампина (600 мг один раз в сутки), сильного индуктора изоферментов подсемейства CYP3A, приводил к увеличению клиренса на 21 % и соответствующему уменьшению AUC на 17 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Показания к применению

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном).

Противопоказания

- Указания анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата (полисорбат-80).
- Количество нейтрофилов в периферической крови менее 1500/мм^3.
- Тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови > 3 × ВГН).
- Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

- У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин) (в связи с их состоянием и ограниченными данными, лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном медицинском контроле во время лечения (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения»).
- У пациентов с печеночной недостаточностью легкой (общий билирубин сыворотки крови >1 и ≤1,5 × ВГН [верхняя граница нормы] или АСТ [аспартатаминотрансфераза] сыворотки крови > 1,5 × ВГН) и средней (общий билирубин > 1,5 и ≤3,0 × ВГН) степени тяжести (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
- У пациентов с содержанием гемоглобина в периферической крови < 10 г/дл.
- У пациентов с состояниями или заболеваниями, предрасполагающими к развитию нейтропении и/или увеличению осложнений при продолжительной нейтропении (возраст старше 65 лет, низкие показатели общего состояния, низкая масса тела, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении, предшествующая интенсивная лучевая терапия, другие серьезные сопутствующие заболевания) (требуется тщательный медицинский контроль во время лечения, возможно профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)).
- У пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных осложнений: пациентов с нейтропенией; пациентов пожилого возраста; пациентов, одновременно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

антикоагулянты; пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

- У пациентов с алкоголизмом, пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией (так как в состав прилагаемого растворителя входит этанол) - см. раздел «Особые указания».
- У пациентов с ранее проведенной лучевой терапией абдоминально-тазовой области (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов, одновременно принимающих сильные/умеренные ингибиторы изоферментов подсемейства CYP3A и сильные индукторы изоферментов подсемейства CYP3A (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- У пациентов, одновременно принимающих препараты зверобоя продырявленного (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контрацепция у мужчин и женщин

В связи с потенциальным воздействием через семенную жидкость мужчинам, у которых есть партнерши с детородным потенциалом, следует использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения и в течение 4 месяцев после приема последней дозы препарата Джевтана®.

В связи с потенциальным поступлением кабазитаксела в семенную жидкость, мужчины, получающие лечение кабазитакселом, во время лечения должны предотвращать контакт эякулята с тканями другого человека, включая беременных и кормящих грудью женщин.

Беременность

Данные о применении кабазитаксела у беременных женщин отсутствуют. Было показано, что кабазитаксел обладает генотоксичностью по анеугенному механизму. В доклинических исследованиях на крысах и кроликах было показано, что кабазитаксел проявляет эмбриотоксичность, фетотоксичность и оказывает абортивное действие при воздействии значительно меньшем, чем ожидалось при рекомендуемом уровне дозы для человека. Кабазитаксел проникает через плацентарный барьер.

Препарат Джевтана® не следует применять при беременности.

Период грудного вскармливания

Имеющиеся данные по фармакокинетике у животных указывают на экскрецию кабазитаксела и его метаболитов с молоком.

Препарат Джевтана® не следует применять во время грудного вскармливания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Фертильность

Данные о влиянии кабазитаксела на фертильность человека неизвестны. Исследования на животных показали, что кабазитаксел влияет на репродуктивную систему у самцов крыс и собак.

Мужчинам, получающим лечение кабазитакселом, рекомендуется проконсультироваться по вопросам консервации спермы до начала лечения.

Способ применения и дозы

Применение препарата Джевтана® должно проводиться только в специализированных онкологических отделениях под наблюдением врача, имеющего специальную подготовку по проведению противоопухолевой химиотерапии. В отделении должны быть необходимые условия и медикаменты для оказания помощи при возникновении реакций гиперчувствительности, таких как снижение артериального давления (АД) и бронхоспазм.

Премедикация

Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Джевтана® проводится премедикация следующими вводимыми внутривенно лекарственными препаратами:

- антигистаминные препараты (дексхлорфенирамин 5 мг или дифенгидрамин 25 мг или аналогичный препарат в эквивалентных дозах);
- глюкокортикостероиды (дексаметазон 8 мг или эквивалентные дозы другого глюкокортикостероида);
- блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (ранитидин или аналогичный препарат в эквивалентных дозах).

Рекомендуется профилактическое применение противорвотных средств внутрь или, при необходимости, внутривенно.

Режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м^2 площади поверхности тела, которая вводится путем одночасовой внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана®.

Коррекция вводимой дозы

Рекомендуемые изменения вводимой дозы из-за развития нежелательных реакций у пациентов, получающих препарат Джевтана®

Неблагоприятные реакции	Изменение вводимой дозы
Длительная (более 1 недели) нейтропения ≥ 3 степени тяжести, несмотря на	Отсрочка следующего цикла лечения до восстановления количества нейтрофилов в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

применение соответствующего лечения, включая введение Г-КСФ.	периферической крови до более 1500 клеток/мм^3, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м^2 площади поверхности тела до 20 мг/м^2 площади поверхности тела.
Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция.	Отсрочка следующего цикла лечения до улучшения или разрешения состояния и до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до более 1500 клеток/мм^3, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м^2 площади поверхности тела до 20 мг/м^2 площади поверхности тела.
Диарея ≥ 3 степени тяжести или упорно продолжающаяся диарея, несмотря на проведение соответствующей терапии и восполнение потерь жидкости и электролитов.	Отсрочка следующего цикла лечения до уменьшения или разрешения диареи, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м^2 площади поверхности тела до 20 мг/м^2 площади поверхности тела.
Периферическая нейропатия ≥ 2 степени тяжести	Отсрочка лечения до уменьшения симптомов, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м^2 площади поверхности тела до 20 мг/м^2 площади поверхности тела.

Если у пациента при введении препарата в дозе 20 мг/м^2 площади поверхности тела продолжают возникать любые из указанных выше реакций, то рекомендуется снизить дозу препарата Джевтана® до 15 мг/м^2 площади поверхности тела или прекратить лечение препаратом Джевтана®. Данные о применении препарата в дозе менее 20 мг/м^2 площади поверхности тела ограничены.

Особые группы пациентов

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Джевтана® у детей и подростков до 18 лет в настоящее время не установлены.

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Не требуется специальной коррекции режима дозирования при применении препарата Джевтана® у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин сыворотки крови >1 до ≤1,5 × ВГН или АСТ сыворотки крови > 1,5 × ВГН) дозу кабазитаксела следует снизить до 20 мг/м^2 площади поверхности тела, при этом требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние пациентов и проводить мониторинг побочных реакций (см. разделы «Фармакокинетика», «С осторожностью», «Особые указания»).

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (общий билирубин >1 до ≤ 3 × ВГН) максимальная переносимая доза кабазитаксела составляет 15 мг/м^2 площади поверхности тела. Если предусмотрено лечение пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести доза кабазитаксела не должна превышать 15 мг/м^2 площади поверхности тела. Однако имеются ограниченные данные об эффективности этой дозы (см. разделы «С осторожностью», «Особые указания»).

Препарат Джевтана® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин сыворотки крови >3 × ВГН) (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания», «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Кабазитаксел выводится почками в минимальной степени.

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с почечной недостаточностью без проведения гемодиализа. Однако у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин), в связи с их состоянием и ограниченными данными, лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном медицинском контроле во время лечения (см. разделы «Фармакокинетика», «С осторожностью»).

Одновременное применение кабазитаксела с индукторами и ингибиторами изоферментов подсемейства CYP3A

Следует избегать одновременного применения лекарственных средств, которые являются сильными индукторами изоферментов подсемейства CYP3A или сильными ингибиторами изоферментов подсемейства CYP3A (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Однако, если пациенту необходимо одновременное применение кабазитаксела и сильных ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кабазитаксела на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

25 % (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Способ введения

Внутривенная инфузия.

Во время внутривенного введения инфузионного раствора кабазитаксела используйте вставленный в систему для внутривенных инфузий фильтр с номинальным диаметром пор 0,22 мкм.

Препарат Джевтана®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, перед добавлением в инфузионный раствор следует всегда разводить ВСЕМ содержимым прилагаемого растворителя.

Препарат Джевтана® не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами и растворами, за исключением 5 % раствора декстрозы и 0,9 % раствора натрия хлорида.

Препарат Джевтана® содержит в своем составе полисорбат-80, который, как известно, увеличивает скорость экстракции ди-(2-этилгексил) фталата из поливинилхлорида (ПВХ). В связи с этим нельзя использовать контейнеры для инфузионных жидкостей из ПВХ и наборы для проведения внутривенных инфузий из полиуретана для приготовления и введения инфузионного раствора кабазитаксела.

Приготовление раствора для инфузий и обращение с препаратом

Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами, следует соблюдать осторожность и использовать перчатки при работе с препаратом Джевтана® и при приготовлении его инфузионного раствора.

Если раствор препарата Джевтана® на любом этапе работы с ним попал на кожу, следует немедленно и тщательно промыть ее водой с мылом, а если - на слизистую оболочку, то одной водой.

Работать с препаратом Джевтана® должен только персонал, владеющий навыками обращения с цитотоксическими препаратами.

Беременные женщины не должны работать с этим препаратом.

Внимательно прочитайте ВСЮ нижеследующую информацию по подготовке препарата для внутривенного введения перед его смешиванием и разведением.

Каждый флакон с концентратом содержит 60 мг препарата Джевтана® в 1,5 мл (номинальный объем) (при объеме наполнения флакона 1,83 мл, содержащем 73,2 мг препарата Джевтана®).

Каждый флакон с растворителем содержит 4,5 мл (номинальный объем) (при объеме наполнения 5,67 мл растворителя).

Примечание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Эти объемы наполнения были установлены во время разработки препарата для того, чтобы компенсировать потери жидкости во время приготовления премикса (раствора, полученного в результате первичного разведения концентрата прилагаемым растворителем). Таким образом, флаконы как концентрата препарата Джевтана®, так и растворителя содержат избыточное количество активного вещества и растворителя, чтобы компенсировать потери жидкости в процессе приготовления раствора. Это избыточное количество активного вещества и растворителя гарантирует, что после разведения концентрата препарата Джевтана® ВСЕМ содержимым входящего в состав упаковки флакона с растворителем, премикс будет содержать раствор препарата Джевтана® с концентрацией 10 мг/мл.

Концентрат препарата Джевтана® нуждается в ДВУХ разведениях перед введением. Следуйте инструкциям по приготовлению раствора, представленным ниже.

Приготовление раствора для инфузий проводится в асептических условиях в 2 этапа.

Этап 1. Первоначальное разведение препарата Джевтана®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, прилагаемым растворителем.

- Осмотрите флакон концентрата Джевтана® и прилагающийся к нему растворитель. Раствор концентрата должен быть прозрачным.
- Извлеките ВСЕ содержимое прилагаемого растворителя с помощью шприца, немного наклонив флакон, и введите во флакон с концентратом Джевтана®. Для максимального уменьшения пенообразования при введении растворителя через иглу во флакон с концентратом направляйте иглу на внутреннюю стенку флакона и вводите растворитель медленно.
- Удалите шприц и иглу и перемешивайте содержимое флакона приблизительно в течение 45 секунд, осторожно несколько раз переворачивая флакон, до получения прозрачного и гомогенного раствора.
- Оставьте постоять полученный раствор в течение нескольких минут (приблизительно в течение 5 минут) и затем проверьте раствор на гомогенность и прозрачность. В течение этого времени в норме возможно сохранение небольшого количества пены.

Получившаяся в результате смесь (премикс) имеет концентрацию кабазитаксела 10 мг/мл (извлекаемый объем составляет 6 мл). Премикс должен быть немедленно дополнительно разведен для получения раствора для инфузий (см. этап 2).

Этап 2. Приготовление раствора для инфузий

Извлеките необходимое количество первоначально разведенного препарата Джевтана® (раствор с концентрацией 10 мг/мл кабазитаксела) с помощью градуированного шприца

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

(из-за возможности содержания во флаконе пены вводите иглу шприца во время извлечения раствора в середину пробки флакона) и введите его в стерильный контейнер с инфузионным раствором (кроме контейнера из ПВХ) (5 % раствор декстрозы или 0,9 % раствор натрия хлорида). Концентрация инфузионного раствора кабазитаксела должна быть от 0,10 мг/мл до 0,26 мг/мл.

Для введения предписанной дозы может потребоваться более одного флакона первоначально разведенного раствора.

Извлеките шприц и перемешайте содержимое инфузионного контейнера или флакона вручную покачивающими движениями.

Как и все другие растворы для парентерального введения, получившийся в результате раствор должен быть визуально осмотрен перед применением. Раствор, в котором содержатся преципитаты, вводить пациенту нельзя, и его следует утилизировать в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

Инфузионный раствор Джевтана® должен вводиться сразу же после приготовления. Однако при специальных условиях (см. ниже) время его хранения может быть более продолжительным.

Неиспользованный препарат или расходные материалы должны утилизироваться в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

Условия хранения разведенного раствора

Стабильность первоначально разведенного концентрата прилагаемым растворителем (премикса) во флаконе

После первоначального разведения препарата Джевтана® прилагаемым растворителем получившаяся в результате смесь концентрат-растворитель (премикс) остается химически и физически стабильной в течение 1 часа при хранении при обычной температуре (15 °C – 30 °C). С микробиологической точки зрения смесь концентрат-растворитель должна использоваться немедленно после приготовления. Если она не использована немедленно после приготовления, то ответственность за время и условия ее хранения несет пользователь. Обычно ее не следует хранить более 24 часов при температуре 2 °C – 8 °C, при условии, что разведение было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Стабильность окончательно разведенного раствора в инфузионной емкости

После окончательного разведения в инфузионной емкости/флаконе химическая и физическая стабильность раствора была продемонстрирована в течение 8 часов при комнатной температуре (включая 1-часовую внутривенную инфузию) и в течение 48 часов при хранении в холодильнике.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор должен вводиться немедленно после приготовления. Если он не введен немедленно после приготовления, то ответственность за время и условия его хранения несет пользователь. Обычно его не следует хранить более 24 часов при температуре 2 °C – 8 °C, при условии, что разведение было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Так как инфузионный раствор является перенасыщенным, он может со временем кристаллизоваться. В этом случае, раствор вводиться не должен и должен быть утилизирован в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

Побочное действие

Безопасность препарата Джевтана® в комбинации с преднизолоном оценивалась у 371 пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медиана полученных пациентами циклов препарата Джевтана® составляла 6 циклов.

Очень часто встречающимися (≥ 10 %) нежелательными реакциями (НР) 1-4 степени тяжести были анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в спине, артралгия, анорексия, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатии), пирексия, одышка, дисгевзия, кашель, алопеция.

Часто встречающимися (≥ 5 %) НР ≥ 3 степени тяжести при применении препарата Джевтана® были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения.

Прекращение лечения вследствие развития НР имело место у 18,3 % пациентов, получавших лечение препаратом Джевтана®. Наиболее часто встречающимися НР, приводящими к прекращению лечения препаратом Джевтана®, были нейтропения и почечная недостаточность.

Наиболее частыми НР, приводящими к смерти у пациентов, получавших лечение препаратом Джевтана®, были инфекции. Большинство побочных реакций в виде развития фатальных инфекций возникало после однократного введения препарата Джевтана®.

Ниже представлены НР, разделенные по системно-органным классам согласно классификации Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Тяжесть НР классифицировалась в соответствии с Общепринятыми терминологическими критериями для НР (CTCAE 4.0) (степень тяжести ≥ 3 = G ≥ 3).

Использовалась классификация частоты возникновения НР Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 10 %); часто (≥ 1 % и < 10 %); нечасто (≥ 0,1 % и < 1 %);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

редко (≥ 0,01 % и < 0,1 %); очень редко (< 0,01 %); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости НР не представляется возможным).

В пределах каждой группы по частоте встречаемости НР, последние даны в порядке уменьшения их серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: септический шок (все случаи ≥ 3 степени тяжести); сепсис (все случаи ≥ 3 степени тяжести); воспаление подкожно-жировой клетчатки; инфекции мочевыводящих путей всех степеней тяжести; грипп; цистит; инфекции верхних дыхательных путей; инфекции, вызванные Varicella zoster (герпес зостер); кандидоз.

Нечасто: воспаление подкожно-жировой клетчатки ≥ 3 степени тяжести, цистит ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: нейтропения всех степеней тяжести, включая нейтропению с клиническими проявлениями ≥ 3 степени тяжести; анемия всех степеней тяжести; лейкопения всех степеней тяжести; тромбоцитопения.

Часто: фебрильная нейтропения, все случаи ≥ 3 степени тяжести, тромбоцитопения ≥ 3 степени тяжести.

Нейтропенические осложнения включали нейтропеническую инфекцию, нейтропенический сепсис и септический шок, которые в некоторых случаях приводили к смертельному исходу.

Было показано, что применение Г-КСФ уменьшает частоту возникновения и тяжесть нейтропении (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции гиперчувствительности, в том числе и тяжелые реакции, такие как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм.

Нарушения со стороны обмена веществ

Очень часто: анорексия.

Часто: обезвоживание всех степеней тяжести, гипергликемия, гипокалиемия.

Нечасто: анорексия ≥ 3 степени тяжести, гипергликемия ≥ 3 степени тяжести, гипокалиемия ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения психики

Часто: беспокойство, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: дисгевзия (извращение вкуса).

Часто: периферическая нейропатия: периферическая сенсорная нейропатия (парестезия,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

дизестезия, гипестезия) и периферическая моторная нейропатия, головокружение, головная боль, летаргия, ишиас.

Нечасто: периферическая нейропатия ≥ 3 степени тяжести; периферическая сенсорная нейропатия ≥ 3 степени тяжести, летаргия ≥ 3 степени тяжести, ишиас ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: конъюнктивит, усиленное слезоотделение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: звон в ушах, вертиго (чувство отклонения или кружения собственного тела или окружающих предметов).

Нарушения со стороны сердца

Часто: аритмии ≥ 3 степени тяжести, мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий), тахикардия (ни одного случая тахикардии ≥ 3 степени тяжести).

Нечасто: мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) ≥ 3 степени тяжести.

При приеме кабазитаксела наблюдались случаи развития сердечной недостаточности (у двух пациентов). Один пациент в группе кабазитаксела умер от сердечной недостаточности. Наблюдались летальные фибрилляция желудочков у 1 пациента и остановка сердца у 2 пациентов. Однако ни один из этих случаев не был расценен исследователями, как связанный с применением кабазитаксела.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: снижение АД, тромбоз глубоких вен всех степеней тяжести, повышение АД, ортостатическая гипотония, «приливы» крови к коже лица с чувством жара, гиперемия (покраснение кожи).

Нечасто: снижение АД ≥ 3 степени тяжести, повышение АД ≥ 3 степени тяжести, ортостатическая гипотония ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: одышка, кашель.

Часто: одышка ≥ 3 степени тяжести, боль в ротовой полости и глотке, пневмония всех степеней тяжести.

Отмечались случаи развития интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, в том числе с летальным исходом.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея, тошнота, рвота, запор, абдоминальные боли.

Часто: диарея ≥ 3 степени тяжести, тошнота ≥ 3 степени тяжести, рвота ≥ 3 степени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

тяжести, запор ≥ 3 степени тяжести, абдоминальные боли ≥ 3 степени тяжести, диспепсия, боли в эпигастральной области, геморрой, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровотечение из прямой кишки, сухость слизистой оболочки полости рта, вздутие живота.

Нечасто: кровотечение из прямой кишки ≥ 3 степени тяжести, сухость слизистой оболочки полости рта ≥ 3 степени тяжести, вздутие живота ≥ 3 степени тяжести.

Частота неизвестна: сообщалось о развитии колита, энтероколита, гастрита, нейтропенического энтероколита, желудочно-кишечного кровотечения и перфорации желудочно-кишечного тракта, кишечной непроходимости и кишечной обструкции.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция.

Часто: сухость кожи, эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто: боли в спине, артралгия.

Часто: боли в спине ≥ 3 степени тяжести, артралгия ≥ 3 степени тяжести, боли в конечностях всех степеней тяжести, мышечные спазмы, миалгия, мышечно-скелетные боли в области грудной клетки, боли по боковым поверхностям туловища.

Нечасто: миалгия ≥ 3 степени тяжести, мышечно-скелетные боли в области грудной клетки ≥ 3 степени тяжести, боли по боковым поверхностям туловища ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень часто: гематурия всех степеней тяжести (в 2/3 случаев определялись отягощающие факторы, такие как прогрессирование заболевания, инструментальные вмешательства, сопутствующие инфекции, одновременный прием антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты).

Часто: острая почечная недостаточность всех степеней тяжести; почечная недостаточность всех степеней тяжести; дизурия; почечная колика; гематурия ≥ 3 степени тяжести; поллакиурия; гидронефроз; задержка мочи; недержание мочи; обструкция мочеточников всех степеней тяжести.

Нечасто: почечная колика ≥ 3 степени тяжести, поллакиурия ≥ 3 степени тяжести, гидронефроз ≥ 3 степени тяжести, задержка мочи ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: боли в области малого таза.

Нечасто: боли в области малого таза ≥ 3 степени тяжести.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: повышенная утомляемость, астения, пирексия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Часто: повышенная утомляемость ≥ 3 степени тяжести; астения ≥ 3 степени тяжести; пирексия ≥ 3 степени тяжести; периферические отеки; воспаление слизистых оболочек; боли всех степеней тяжести; боли в грудной клетке; отеки; озноб; недомогание.

Нечасто: периферические отеки ≥ 3 степени тяжести, воспаление слизистых оболочек ≥ 3 степени тяжести, боли в грудной клетке ≥ 3 степени тяжести, отеки ≥ 3 степени тяжести.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: снижение массы тела, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови.

Нечасто: увеличение сывороточной концентрации билирубина, увеличение активности АСТ в сыворотке крови.

НР у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из 371 пациента, получавших лечение препаратом Джевтана® в исследовании по лечению рака предстательной железы, 240 пациентов были в возрасте 65 лет и старше, из них 70 пациентов - старше 75-летнего возраста. Следующие НР встречались на ≥ 5 % чаще у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами более молодого возраста: повышенная утомляемость, нейтропения с клиническими проявлениями, астения, пирексия, головокружение, инфекции мочевыводящих путей и обезвоживание.

Частота следующих НР ≥ 3 степени тяжести была выше у пациентов ≥ 65 летнего возраста по сравнению с пациентами более молодого возраста: нейтропения по результатам лабораторных анализов, нейтропения с клиническими проявлениями и фебрильная нейтропения.

Из 595 пациентов, получавших лечение препаратом Джевтана® в исследовании EFC11785 по лечению рака предстательной железы, 420 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Следующие НР встречались на ≥ 5 % чаще у пациентов в возрасте 65 лет и старше, по сравнению с пациентами более молодого возраста: диарея, повышенная утомляемость, астения, запор, нейтропения с клиническими проявлениями, фебрильная нейтропения, одышка.

Пострегистрационные данные

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: цистит, развившийся вследствие феномена возврата лучевой реакции в ранее облученной области.

Передозировка

Симптомы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Ожидаемые симптомы передозировки: усиление дозозависимых побочных эффектов, таких как симптомы подавления костномозгового кроветворения и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лечение

Отсутствует известный антидот кабазитаксела. В случае передозировки пациент должен быть помещен в специализированное отделение под тщательное медицинское наблюдение. После того, как станет известно о передозировке, пациенты должны, как можно скорее, начать получать Г-КСФ. Также следует проводить другое симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы изоферментов подсемейства CYP3A

Метаболизм кабазитаксела изменяется при одновременном применении веществ, известных как сильные ингибиторы изоферментов подсемейства CYP3A (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол).

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A. Если нельзя избежать одновременного применения кабазитаксела и сильного ингибитора изоферментов подсемейства CYP3A следует рассмотреть вопрос о тщательном наблюдении за пациентом и снижении дозы кабазитаксела (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кабазитаксела и умеренных ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A.

Индукторы изоферментов подсемейства CYP3A

Метаболизм кабазитаксела изменяется при одновременном применении веществ, известных как сильные индукторы изоферментов подсемейства CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал).

Следует избегать одновременного применения сильных индукторов изоферментов подсемейства CYP3A, так как они могут уменьшить системную экспозицию кабазитаксела (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Зверобой продырявленный

Пациенты, получающие лечение кабазитакселом, должны воздерживаться от приема препаратов травы зверобоя продырявленного (так как он также является индуктором изофермента CYP3A4).

Субстраты транспортного полипептида органических анионов (OATP1B1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

In vitro кабазитаксел также продемонстрировал способность ингибировать OATP1B1. Риск взаимодействия с субстратами OATP1B1 (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы [статинами], валсартаном, репаглинидом) является возможным во время проведения внутривенной инфузии (1 час) и до 20 минут после ее окончания, и в это время возможно увеличение системной экспозиции субстратов OATP1B1. Рекомендуется соблюдение следующих временных интервалов при одновременном применении субстратов OATP1B: принимать их за 12 часов до введения кабазитаксела и через, как минимум, 3 часа после введения кабазитаксела.

Преднизолон

Преднизолон, принимаемый по 10 мг ежедневно, не оказывает влияния на фармакокинетику кабазитаксела.

Варфарин

Кабазитаксел не ингибирует *in vitro* главный путь биотрансформации варфарина в 7-гидроксиварфарин, который осуществляется с помощью изофермента CYP2C9. Поэтому не ожидается какого-либо фармакокинетического взаимодействия кабазитаксела и варфарина *in vivo*.

Вакцинации

Применение живых вакцин или ослабленных живых вакцин у пациентов со сниженным в результате лечения химиотерапевтическими препаратами иммунитетом может приводить к развитию серьезных или фатальных инфекций. Следует избегать вакцинации живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих лечение кабазитакселом. Убитые или инактивированные вакцины применять можно; однако реакция организма на такие вакцины может быть менее выраженной.

Особые указания

Угнетение костномозгового кроветворения

При применении кабазитаксела угнетение костномозгового кроветворения проявляется в виде нейтропении, анемии, тромбоцитопении, или возможно развитие панцитопении (см. ниже дополнительную информацию в подразделах «Нейтропения» и «Анемия»).

Нейтропения

В соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и/или современными утвержденными руководствами для уменьшения риска возникновения или лечения нейтропенических осложнений (фебрильная нейтропения, продолжительная нейтропения или нейтропеническая инфекция) пациентам, получающим лечение препаратом Джевтана®, можно с профилактической целью вводить Г-КСФ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Следует рассмотреть вопрос о первичной профилактике нейтропении с помощью Г-КСФ у пациентов с высокими факторами риска возникновения нейтропении, которые увеличивают вероятность развития осложнений от продолжительной нейтропении (возраст старше 65 лет, плохое общее состояние, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении, интенсивная предшествующая лучевая терапия, недостаточное питание или другие серьезные сопутствующие заболевания).

Было показано, что применение Г-КСФ уменьшает частоту возникновения и тяжесть нейтропении.

Нейтропения является наиболее часто встречающейся НР при применении препарата Джевтана®. Требуется еженедельный контроль количества форменных элементов крови (полный общий анализ крови) во время первого цикла (цикл 1) лечения и затем перед каждым следующим циклом лечения для того, чтобы при необходимости уменьшить дозу препарата в следующем цикле.

При развитии фебрильной нейтропении или продолжительной нейтропении, несмотря на проводимое соответствующее лечение, лечение кабазитакселом может быть продолжено только после повышения количества нейтрофилов в периферической крови до $\geq 1500/мм^3$.

Реакции гиперчувствительности

Все пациенты перед введением препарата Джевтана® должны получать премедикацию (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет развития реакций гиперчувствительности, особенно во время первой и второй внутривенной инфузии кабазитаксела. Реакции гиперчувствительности могут развиться в течение первых минут после начала внутривенной инфузии кабазитаксела, поэтому необходимо иметь всё необходимое оборудование и лекарственные препараты для оказания неотложной помощи при снижении АД или развитии бронхоспазма. Могут развиваться тяжелые реакции, такие как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности требуется немедленное прекращение внутривенной инфузии кабазитаксела и проведение необходимого лечения. Пациентам, имевшим в анамнезе тяжелую реакцию гиперчувствительности, нельзя проводить повторное введение препарата Джевтана®.

Риск развития тошноты, рвоты, диареи и обезвоживания

Если у пациентов после введения препарата Джевтана® развивается диарея, им следует проводить лечение обычно применяемыми противодиарейными препаратами. Следует принимать соответствующие меры по восстановлению потерь жидкости и определению и коррекции электролитного состава сыворотки крови, особенно концентрации ионов калия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Диарея чаще может развиваться у пациентов, которым ранее была проведена лучевая терапия абдоминально-тазовой области. Обезвоживание чаще развивается у пациентов 65 лет и старше. При развитии диареи ≥ 3 степени тяжести может потребоваться отсрочка следующего цикла лечения или уменьшение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). При возникновении у пациента тошноты и рвоты, возможно применение противорвотных средств.

Риск развития серьезных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта

Сообщалось о развитии желудочно-кишечных кровотечений и перфорации, кишечной непроходимости, колита, в том числе и с летальным исходом у пациентов, получающих лечение кабазитакселом. Следует соблюдать осторожность у пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных осложнений, а именно у пациентов с нейтропенией, пожилого возраста, одновременно принимающих НПВП, получающих антиагрегантную терапию или прямые или непрямые антикоагулянты, а также у пациентов с ранее проведенной лучевой терапией тазовой области, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Ранними проявлениями серьезной желудочно-кишечной токсичности могут быть такие симптомы, как боли и болезненность в области живота, лихорадка, упорный запор, диарея с нейтропенией или без нейтропении. Следует регулярно проверять наличие этих симптомов, и в случае их развития должно немедленно проводиться их лечение. Может потребоваться отсрочка лечения кабазитакселом или прекращение лечения им.

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших лечение кабазитакселом, наблюдались случаи периферической нейропатии, периферической сенсорной нейропатии (парестезия, дизестезия) и периферической моторной нейропатии. Пациентам, получающим лечение кабазитакселом, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего лечащего врача о развившихся у них симптомах нейропатии, таких как боль, чувство жжения, покалывание, онемение или повышенная утомляемость. Врач должен оценивать наличие или усиление симптомов нейропатии перед каждым циклом лечения. Введение кабазитаксела должно быть отложено до уменьшения симптомов. При персистирующей периферической нейропатии ≥ 2 степени тяжести доза кабазитаксела должна быть снижена с 25 мг/м^2 площади поверхности тела до 20 мг/м^2 площади поверхности тела.

Риск развития почечной недостаточности

Сообщалось о нарушениях функции почек в сочетании с сепсисом, тяжелым обезвоживанием вследствие диареи и рвоты и обструктивной уропатией. Наблюдалось

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

развитие почечной недостаточности, включая случаи с летальным исходом. Следует принимать соответствующие меры для выявления причины развития почечной недостаточности и проводить интенсивную терапию пациентов с развивающейся почечной недостаточностью. Следует мониторировать функцию почек.

При лечении кабазитакселом следует проводить адекватную гидратацию пациента. Пациенту следует рекомендовать немедленно сообщать о любых изменениях в объеме выделяемой за сутки мочи. Следует определять содержание креатинина в сыворотке крови перед лечением, при каждом исследовании общего анализа крови и в случае сообщения пациента об изменении выделения мочи. В случае развития почечной недостаточности ≥ 3 степени тяжести лечение кабазитакселом должно быть прекращено.

Риск развития цистита вследствие феномена возврата лучевой реакции

У пациентов, получавших ранее лучевую терапию в области таза, и схему лечения, содержащую доцетаксел, сообщалось о развитии цистита вследствие феномена возврата лучевой реакции в ранее облученной области. Поэтому при развитии данной нежелательной реакции должны быть приняты соответствующие меры. Может возникнуть необходимость прерывания или отмены терапии кабазитакселом.

Риск развития нарушений ритма сердца

Сообщалось о развитии нарушений ритма сердца, наиболее часто тахикардии и мерцательной аритмии (см. раздел «Побочное действие»).

Риск развития нарушений со стороны дыхательной системы

Сообщалось о случаях развития интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, в том числе с летальным исходом.

При развитии новых симптомов со стороны дыхательной системы или ухудшении имеющихся симптомов необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, оперативно обследовать их и проводить соответствующее лечение. Рекомендуется прервать терапию кабазитакселом до подтверждения диагноза. Раннее применение поддерживающей терапии способствует улучшению состояния пациента. Польза от возобновления терапии кабазитакселом должна быть тщательно оценена.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет) могут быть более предрасположены к некоторым НР, включая нейтропению и фебрильную нейтропению (см. раздел «Побочное действие»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Джевтана® противопоказан у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин > 3 × ВГН). У пациентов с печеночной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин сыворотки крови >1-≤1,5 × ВГН или АСТ > 1,5 × ВГН) и средней степени тяжести (общий билирубин >1 до ≤ 3 × ВГН) следует уменьшить дозу кабазитаксела (см. разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»). При этом требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние пациентов и проводить мониторинг побочных реакций.

Анемия

У пациентов, получающих лечение кабазитакселом, сообщалось о развитии анемии (см. раздел «Побочное действие»). Показатели гемоглобина и гематокрита должны быть проверены до начала терапии кабазитакселом, а также, если у пациентов отмечаются симптомы или признаки анемии или кровопотери. Рекомендуется с осторожностью применять кабазитаксел у пациентов с содержанием гемоглобина в периферической крови < 10 г/дл. Следует проводить соответствующие лечебные мероприятия, направленные на повышение содержания гемоглобина в периферической крови.

Лекарственное взаимодействие

Одновременное применение сильных ингибиторов и индукторов изоферментов подсемейства CYP3A с кабазитакселом следует избегать, так как они могут, соответственно, увеличивать или уменьшать плазменную концентрацию кабазитаксела.

Вспомогательные вещества

В состав прилагаемого растворителя входит 573 мг этанола 96 %, что следует учитывать при применении препарата у пациентов с алкоголизмом, а также у пациентов группы высокого риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исходя из профиля безопасности кабазитаксела, он может оказывать умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами или пользоваться другими механизмами, так как может вызывать повышенную утомляемость и головокружение. Пациентам следует рекомендовать во время лечения воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем).

По 1,5 мл препарата во флакон из прозрачного стекла (тип I), укупоренный пробкой из хлорбутила, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым сверху защитной пластмассовой крышечкой типа «flip-off».

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11481
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

По 4,5 мл растворителя во флакон из прозрачного стекла (тип I), укупоренный пробкой из хлорбутила, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым сверху защитной пластмассовой крышечкой типа «flip-off».

По 1 флакону с препаратом и 1 флакону с растворителем в прозрачную пластиковую упаковку или в прозрачную пластиковую упаковку, запаянную прозрачной пленкой.

По 1 пластиковой упаковке или 1 пластиковой упаковке, запаянной прозрачной пленкой, вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Не хранить в холодильнике.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Концентрата – 3 года.

Растворителя – 3 года.

Дата окончания срока годности концентрата в комплекте с растворителем определяется по дате окончания срока годности того компонента, у которого она наступает раньше.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Производитель

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

Brueningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main, Germany.

Организация, принимающая претензии потребителей

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com