

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «29»\_\_11\_\_2016 г.  
№ N005181

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Джевтана®

### Торговое название

Джевтана®

### Международное непатентованное наименование

Кабазитаксел

### Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 60 мг/1.5 мл в комплекте с растворителем 4.5 мл

### Состав

1,5 мл концентрата содержат

*активное вещество* - кабазитаксела ацетоновый сольват 60.00 мг (в пересчете на вещество без растворителя и воды),

*вспомогательные вещества*: полисорбат 80 DF RPR-2 (pH 3.5), азот, спирт этиловый безводный.

*Растворитель*: спирт этиловый 96%, вода для инъекций.

### Описание

Концентрат - прозрачная маслянистая жидкость от желтого до коричневатого-желтого цвета.

Растворитель - прозрачная бесцветная жидкость, практически без механических примесей.

### Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Алкалоиды растительного происхождения. Таксаны. Кабазитаксел.

Код АТХ L01CD04

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Всасывание

После внутривенного введения кабазитаксела пациентам с метастатическим раком предстательной железы в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> через 1 час его концентрация (C<sub>max</sub>) составляет 226 нг/мл [коэффициент вариации (КВ): 107%] при T<sub>max</sub> после часовой инфузии. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) составляло 991 нг·ч/мл (КВ: 34%).

Значительных отклонений в сторону дозовой пропорциональности при 10-30 мг/м<sup>2</sup> у пациентов с прогрессирующей солидной опухолью не наблюдалось.

#### Распределение

Объём распределения (V<sub>ss</sub>) в стадии насыщения составил 4870 л (2640 л/м<sup>2</sup> у пациентов со средней ППТ (площадь поверхности тела) 1,84 м<sup>2</sup>).

*In vitro*, связывание кабазитаксела с белками человеческой плазмы составило 89-92% и было ненасыщаемым вплоть до 50,000 нг/мл, что покрывает максимальную концентрацию, наблюдавшуюся в клинических исследованиях. В сыворотке крови кабазитаксел связывается, главным образом, с альбумином (82,0%) и липопротеинами (87,9% - с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), 69,8% - с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и 55,8% - с липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП)). Соотношение концентраций в крови и плазме *in vitro* находилось в пределах от 0,90 до 0,99, свидетельствуя о равномерном распределении препарата между кровью и плазмой.

#### Биотрансформация

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени (>95%), преимущественно, изоэнзимом CYP3A4 (80%-90%). Кабазитаксел является главным, циркулирующим в плазме человека соединением. В плазме обнаружено семь метаболитов (включая 3 активных метаболита, образовавшихся при O-деметилированиях), при этом на основной метаболит приходится 5% исходной экспозиции. У человека с мочой и калом выводится около 20 метаболитов кабазитаксела.

На основании исследований *in vitro* потенциальный риск ингибирования кабазитакселом в клинически значимых концентрациях возможен в отношении лекарственных препаратов, которые, главным образом, являются субстратами изофермента CYP3A.

Однако клиническое исследование показало, что кабазитаксел (введенный в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> в виде однократной одночасовой инфузии) не изменял плазменные уровни мидазолама, исследуемого субстрата CYP3A. Поэтому, не ожидается никакого клинического воздействия при совместном введении пациентам субстратов CYP3A и кабазитаксела в терапевтических дозах.

Отсутствует потенциальный риск ингибирования лекарственных препаратов, которые являются субстратами других изоферментов CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 и 2D6), а также отсутствует потенциальный риск индукции кабазитакселом медицинских препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP1A, CYP2C9, и CYP3A.

Кабазитаксел не ингибирует главный путь биотрансформации варфарина *in vitro* в 7-гидроксиварфарин, опосредованный CYP2C9. Поэтому не ожидается фармакокинетического взаимодействия кабазитаксела с варфарином *in vivo*. Сильный индуктор или ингибитор CYP3A может оказать влияние на плазменную концентрацию кабазитаксела, так как кабазитаксел метаболизируется преимущественно с помощью CYP3A. Преднизон и преднизолон, вводимые по 10 мг в день, не влияли на фармакокинетику кабазитаксела.

*In vitro* кабазитаксел не подавлял мультрезистентные протеины (МРП): МРП1 и МРП2 или транспортеры органических катионов (ОСТ1). Кабазитаксел подавлял транспорт Р-гликопротеина (РgР) (дигоксин, винбластин), протеинов резистентного рака молочной железы (BCRP) (метотрексат) и органических анион-транспортирующих полипептидов ОАТР1В3 (ССК8) при концентрациях не менее, чем в 15 раз выше тех, которые наблюдались в клинических условиях, в то время как он препятствует транспортировке ОАТР1В1 (эстрадиол-17β-глюкуронид) только при концентрациях в 5 раз выше тех, которые наблюдались в клинических условиях. Таким образом, риск взаимодействия с субстратами МРП, ОСТ1, РgР, BCRP и ОАТР1В3 маловероятен *in vivo* при дозе 25 мг/м<sup>2</sup>. Риск взаимодействия с ОАТР1В1 транспортёрами возможен, особенно во время инфузии продолжительностью (1 час) и вплоть до 20 минут после окончания инфузии.

#### *Выведение*

После однократной внутривенной инфузии [<sup>14</sup>C]-кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> приблизительно 80% введённой дозы было выведено из организма больных в течение 2 недель. Кабазитаксел выводится, преимущественно, с каловыми массами в форме многочисленных метаболитов (76% дозы), тогда как на выведение кабазитаксела и его метаболитов почками приходится менее 4% дозы (2,3% в форме неизменённого лекарственного препарата в моче).

Плазменный клиренс кабазитаксела высокий: 48,5 л/ч (26,4 л/ч/м<sup>2</sup> у больных со средней ППТ, 1,84 м<sup>2</sup>), окончательный период полувыведения длительный: 95 часов.

#### *Особые популяции*

##### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика кабазитаксела не зависит от возраста пациентов.

##### *Педиатрические больные*

Безопасность и эффективность Джевтаны у детей и подростков младше 18 лет не установлена.

### *Нарушение функции печени*

Исследований с участием больных с нарушением функции печени не проводилось. Однако, ввиду того, что кабазитаксел выводится в основном путём метаболизма, можно ожидать повышенной экспозиции.

### *Нарушение функции почек*

Кабазитаксел выводится почками в минимальном количестве (2,3% от дозы). Нарушение функции почек от лёгкой до средней степеней не оказало большого влияния на фармакокинетику кабазитаксела. Это было подтверждено сравнительным фармакокинетическим исследованием на пациентах с нормальной функцией почек (8 пациентов), с почечной недостаточностью средней тяжести (8 пациентов) и тяжелой степени (9 пациентов), которые получили несколько циклов кабазитаксела в одноразовой внутривенной инфузии до 25 мг/м<sup>2</sup>.

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Кабазитаксел является антинеопластическим агентом, который действует путём разрушения микротубулярной сети в клетках. Кабазитаксел связывается с тубулином и способствует сбору тубулина в микротрубочки, и одновременно препятствует их разъединению. Это приводит к стабилизации микротрубочек, результатом которой является подавление митотической и интерфазной функций клеток.

#### *Фармакодинамические эффекты*

В доклинических исследованиях кабазитаксел продемонстрировал широкий спектр противоопухолевой активности в отношении поздних стадий опухолей человека. Кабазитаксел активен в отношении опухолей, чувствительных к доцетакселу. Кроме того, кабазитаксел продемонстрировал активность на опухолевых моделях, не чувствительных к химиотерапии, включая доцетаксел.

### **Показания к применению**

- в комбинации с преднизоном или преднизолоном для лечения больных с гормонорефрактерным метастатическим раком предстательной железы, предварительно лечившихся по режиму, включающему доцетаксел

### **Способ применения и дозы**

Применение препарата Джевтана® должно ограничиваться отделениями, специализирующимися в применении цитотоксических препаратов, его следует вводить исключительно под наблюдением врача, обладающего опытом проведения противораковой химиотерапии. В наличии должно иметься оборудование и аппаратура для лечения серьёзных реакций повышенной чувствительности, таких как гипотензия и бронхоспазм (см. «Особые указания»).

#### *Премедикация*

Рекомендованный режим премедикации следует проводить не позднее, чем за 30 минут до каждого введения Джевтаны с использованием следующих внутривенных препаратов, чтобы уменьшить риск и тяжесть проявлений повышенной чувствительности:

- антигистаминное средство (5 мг дексхлорфенирамина или 25 мг дифенгидрамина, или эквивалентного средства)
- кортикостероидное средство (8 мг дексаметазона или эквивалентного средства)
- антагонист рецепторов  $H_2$  (ранитидин или эквивалент) (см. «Особые указания»)

Рекомендуется противорвотная профилактика: её можно проводить перорально или внутривенно в зависимости от потребности.

На протяжении всего лечения должна быть обеспечена соответствующая гидратация больного, чтобы предотвратить осложнения, такие как почечная недостаточность.

#### *Дозировка*

Рекомендуемая доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м<sup>2</sup>, вводимая в виде одночасовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, в комбинации с 10 мг перорального преднизона или преднизолона, принимаемыми ежедневно на протяжении всего лечения.

#### *Коррекция дозы*

Следует проводить коррекцию дозы, если у больного возникнут следующие нежелательные реакции (степени указаны соответственно Общим критериям терминологии для нежелательных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE 4.0).

*Рекомендуемые изменения дозы при нежелательных реакциях у пациентов, получающих лечение кабазитакселем*

<b>Нежелательные реакции</b>	<b>Изменение дозы</b>
Пролонгированная нейтропения $\geq 3$ степени (дольше 1 недели), несмотря на соответствующее лечение, включая Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)	Отложить лечение до тех пор, пока число нейтрофилов не станет $> 1,500$ клеток/мм <sup>3</sup> , затем снизить дозу Джевтаны с 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup>
Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция	Отложить лечение до улучшения или разрешения нежелательной реакции и до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит 1,500 клеток/мм <sup>3</sup> , затем снизить дозу Джевтаны с 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup>
Диарея $\geq 3$ степени или персистирующая диарея, несмотря на соответствующее лечение,	Отложить лечение до улучшения или разрешения, а затем снизить

включая возмещение жидкости и электролитов	дозу Джевтаны с 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup>
Периферическая нейропатия $\geq 2$ степени	Отложить лечение до улучшения, а затем снизить дозу Джевтаны с 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .
Периферическая нейропатия $\geq 3$ степени	прекратить лечение препаратом Джевтана

Лечение следует прекратить, если при дозе 20 мг/м<sup>2</sup> у больного сохраняется какая-либо из этих реакций.

#### *Особые популяции*

##### *Больные с нарушением функции печени*

Лекарственное средство Джевтана<sup>®</sup> подвергается интенсивному метаболизму в печени. Данные о применении кабазитаксела больным с нарушением функции печени отсутствуют. В качестве меры предосторожности не следует назначать кабазитаксел больным с нарушением функции печени [билирубин  $\geq 1$ х верхнего предела нормы (ВПН) или АСТ и/или АЛТ  $\geq 1,5$ х ВПН] (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания», «Фармакокинетика»)

##### *Больные с нарушением функции почек*

Кабазитаксел экскретируется через почки в минимальном количестве. Больным с нарушением функции почек, не требующим диализа, коррекция дозы не рекомендуется. Пациенты с нарушениями функции почек в терминальной стадии (клиренс креатинина (ККр)  $< 15$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) в связи с ограниченным количеством имеющихся данных должны лечиться с осторожностью и находиться под тщательным наблюдением во время лечения (см. «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

##### *Пожилые люди*

Не рекомендуется специальная коррекция дозы при использовании Джевтаны у пациентов пожилого возраста (см. также разделы «Особые указания», «Побочные действия», «Фармакокинетика»).

##### *Комбинированный прием лекарственных препаратов*

Следует избегать одновременного применения таких лекарственных препаратов, как сильные индукторы или ингибиторы СYP3A. Однако если необходим совместный прием сильного ингибитора СYP3A, нужно рассмотреть 25% снижение дозы кабазитаксела (см. разделы «Особые указания», «Лекарственные взаимодействия»).

##### *Педиатрическая популяция*

Безопасность и эффективность Джевтаны у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

##### *Способ введения*

Специальные инструкции по приготовлению и введению препарата см. в разделе «Способ применения и дозы».

##### *Несовместимость*

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением тех, которые указаны в разделе «Способ применения и дозы».

Не используйте инфузионные ёмкости из ПВХ и инфузионные системы из полиуретана для приготовления и введения инфузионного раствора.

#### Хранение

##### *После вскрытия*

Флаконы с концентратом и растворителем нужно использовать сразу же после их вскрытия. При отсроченном использовании препарата за срок и условия хранения отвечает пользователь.

##### *После первого разведения концентрата растворителем*

Химическая и физическая стабильность в пользовании была доказана для срока в один час при температуре окружающей среды (15-30°C). С микробиологической точки зрения разведенная смесь концентрата и растворителя должна быть использована незамедлительно. При отсроченном использовании препарата за срок и условия хранения отвечает пользователь (медицинский работник), и обычно он не должен превышать 24 часа при температуре 2-8°C, если разведение не произведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

*После заключительного разведения в инфузионной ёмкости (мешок, бутылка)* химическая и физическая стабильность инфузионного раствора была доказана для 8 часов при температуре окружающей среды (включая 1 час инфузионного времени) и для 48 часов в условиях охлаждения (включая 1 час инфузионного времени).

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор должен быть использован незамедлительно. При отсроченном использовании препарата за срок и условия хранения отвечает пользователь (медицинский работник), и обычно он не должен превышать 24 часа при температуре 2-8°C, если разведение не произведено в валидированных асептических условиях под контролем.

##### *Специальные меры предосторожности при уничтожении и прочем обращении*

Готовить и вводить препарат Джевтана® должен исключительно персонал, обученный обращению с цитотоксическими агентами. Персонал из беременных женщин не должен допускаться к обращению с этим препаратом. Как и в случае любого другого антинеопластического агента, следует проявлять осторожность при обращении с Джевтаной во время приготовления её растворов, принимая во внимание использование приспособлений по ограничению распространения препарата в окружающей среде, персональное защитное снаряжение (например, перчатки) и процедуры приготовления. Если Джевтана® на каком-либо из этапов обращения с ней вступает в контакт с кожей, незамедлительно и тщательно промойте кожу мылом и водой. Если она вступает в контакт со

слизистыми оболочками, незамедлительно и тщательно промойте их водой.

Прежде чем добавлять к инфузионному раствору, обязательно разбавьте концентрат для раствора для инфузии прилагаемым растворителем.

*Примечание:* флакон концентрата Джевтана® 60 мг/1.5 мл (объем заполнения: 73.2 мг кабазитаксела/1.83 мл) и флакон растворителя (объем заполнения: 5.67 мл) содержат дополнительные количества для компенсации потери жидкости во время подготовки раствора. Эти дополнительные количества обеспечивают получение раствора концентрации 10 мг/мл кабазитаксела после разбавления концентрата.

Следующий двухэтапный процесс разведения при приготовлении раствора для инфузии нужно проводить в асептических условиях.

*Этап №1:* Начальное разведение концентрата для приготовления раствора для инфузии прилагаемым растворителем

- отложите флакон с концентратом Джевтаны и прилагаемый к нему растворитель. Раствор во флаконе концентрата должен быть прозрачным.

- извлеките всё содержимое прилагаемого растворителя с помощью шприца, частично перевернув флакон, и введите его в соответствующий флакон концентрата Джевтаны. Чтобы свести к минимуму возможное пенообразование при введении растворителя, направьте иглу непосредственно к внутренней стенке флакона, содержащего раствор концентрата, и медленно введите растворитель.

- удалите шприц и иглу и вручную осторожно перемешайте с помощью повторных перевертываний до тех пор, пока не получите прозрачный гомогенный раствор. Это займет приблизительно 45 секунд.

- оставьте этот раствор постоять приблизительно 5 минут, затем убедитесь, что раствор гомогенен и прозрачен. Считается нормальным, что по истечении этого времени пена сохраняется.

В полученной смеси концентрата и растворителя содержится 10 мг/мл кабазитаксела (не менее 6 мл извлекаемого объёма). Её нужно сразу же растворить (в течение одного часа), как указано в описании этапа № 2.

*Этап № 2:* Приготовление инфузионного раствора

- исходя из требуемой для больного дозы, извлеките с помощью градуированного шприца соответствующий объём смеси концентрата и растворителя, содержащей 10 мг/мл Джевтаны. Например, для дозы 45 мг Джевтаны потребуется 4,5 мл смеси концентрата и растворителя, приготовленной в процессе этапа № 1. Для приготовления соответствующей дозы может потребоваться более одного флакона смеси концентрата и растворителя.

- ввиду того, что пена может сохраняться на стенках флакона этого раствора после приготовления, описанного в первом этапе, при извлечении желательно держать иглу шприца посередине.

- используйте ёмкости для инфузии, в состав которых не входит ПВХ, и добавьте извлечённый объём либо в 5% раствор глюкозы, либо в 0,9% (9



мг/мл) раствор хлорида натрия для инфузии. Концентрация инфузионного раствора должна быть между 0,10 мг/мл и 0,26 мг/мл.

- удалите шприц и перемешайте содержимое инфузионного мешка или бутылки вручную с помощью покачивающих движений.

Раствор для инфузии Джевтаны следует использовать незамедлительно. Однако срок хранения в использовании может быть дольше при особых условиях, упомянутых в разделе «Способ применения и дозы». Как и в случае со всеми препаратами для парентерального введения, полученный инфузионный раствор следует проверить визуально перед тем, как использовать. Ввиду того, что инфузионный раствор сверхнасыщенный, со временем он может кристаллизоваться. В таком случае применять раствор нельзя, его следует уничтожить.

При введении рекомендуется использовать фильтр для инфузионной системы с номинальным размером пор в 0,22 микрометра (также обозначаемым в 0,2 микрометра). Для приготовления и введения препарата Джевтана® запрещено использовать контейнеры для инфузионных жидкостей из ПВХ и наборы для проведения инфузий из полиуретана.

Любые неиспользованные продукты и отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

## **Побочные действия**

### *Обзор профиля безопасности*

Побочные реакции оценивались по частоте и тяжести проявлений. Тяжесть побочных реакций определялась согласно общей терминологии критериев побочных реакций.

Самыми частыми ( $\geq 10\%$ ) побочными реакциями, встречавшимися во всех степенях тяжести гормонорефрактерного рака предстательной железы, были анемия (97,3%), лейкопения (95,6%), нейтропения (93,5%), тромбоцитопения (47,4%) и диарея (46,6%).

Наиболее частыми ( $\geq 5\%$ ) побочными реакциями, возникающими при степени тяжести  $\geq 3$ , были нейтропения (81.7%), лейкопения (68.2%), анемия (10.5%), фебрильная нейтропения (7.5%), диарея (6.2%).

*Побочные действия, возникающие при применении Джевтаны в комбинации с преднизоном или преднизолоном*

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор
- дисгевзия
- усталость, астения, пирексия
- кашель, одышка
- алопеция
- боль в спине, артралгия
- гематурия

*Часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )*

- головная боль, головокружение
- периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, парестезия, гипестезия, летаргия, ишиас
- конъюнктивит, усиленное слезотечение
- звон в ушах, вертиго
- мерцательная аритмия, тахикардия
- гипотензия, в том числе ортостатическая, гипертензия
- приливы, гиперемия, тромбоз глубоких вен
- боль в рото-глоточной области, пневмония
- сухость во рту, диспепсия, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, боль в верхнем отделе живота, вздутие живота
- геморрой, ректальное кровотечение
- боль в конечности, мышечные спазмы, миалгия
- скелетно-мышечные боли грудной клетки, боль в боку
- почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, гидронефроз, почечные колики, дизурия, поллакиурия, недержание мочи, обструкция уретры, задержка мочи, боль в тазу
- грипп, герпес зостер, инфекция верхних дыхательных путей, кандидоз
- инфекция мочевых путей, цистит, целлюлит
- сепсис, септический шок
- фебрильная нейтропения
- повышенная чувствительность
- обезвоживание, гипокалиемия, гипергликемия
- тревожность, спутанность сознания
- сухость кожи, эритема
- отёк, в том числе периферический, воспаление слизистой оболочки
- боль, в том числе в грудной клетке
- плохое самочувствие, озноб, снижение веса тела
- повышение уровня трансаминаз, повышенный уровень аспартат-аминотрансферазы

#### *Описание некоторых нежелательных реакций*

##### *Нейтропения и связанные с ней клинические проявления*

Частота нейтропении степени  $\geq 3$  согласно лабораторным данным составляла 81,7%. Частота нежелательных реакций, клинической и фебрильной нейтропении составила 21,3% и 7,5%, соответственно. Нейтропения была самой распространённой нежелательной реакцией, приводившей к отмене лекарственного препарата (2,4%).

К осложнениям нейтропении относились нейтропенические инфекции (0,5%), нейтропенический сепсис (0,8%) и септический шок (1,1%), который в некоторых случаях приводил к летальному исходу.

Применение Г-КСФ снижало частоту и тяжесть нейтропении (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания».).

##### *Нарушения сердца и аритмии*

Нежелательные реакции всех степеней тяжести в форме нарушений сердечной деятельности чаще встречались при использовании кабазитаксела: сердечные аритмии  $\geq 3$  степени (1,6%), частота тахикардии составляла 1,6%, ни одна из них не была  $\geq 3$  степени, фибрилляция предсердий (1,1%), сердечная недостаточность (0,5%). Один больной из группы кабазитаксела скончался от сердечной недостаточности, летальная фибрилляция желудочков составила 0,3%, остановка сердца у двух пациентов - 0,5%. По мнению исследователя, ни один из случаев не был связан с применением кабазитаксела.

#### *Другие патологические лабораторные показатели*

Частота анемии степени  $\geq 3$ , повышение активности АСТ, АЛТ и концентрации билирубина, подтвержденное лабораторными анализами, составило, соответственно, 10,6%, 0,7%, 0,9% и 0,6%.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Наблюдались случаи возникновения колита, энтероколита, гастрита, нейтропенического энтероколита. Сообщалось о возникновении случаев желудочно-кишечного кровотечения и перфорации, илеуса и непроходимости кишечника (см. «Особые указания»).

Педиатрическая популяцию (см. «Способ применения и дозы»).

#### *Другие особые популяции*

##### *Популяция больных пожилого возраста*

Следующие нежелательные реакции отмечались чаще у пациентов 65 лет и старше по сравнению с пациентами более молодого возраста: слабость (40,4% против 29,8%), нейтропения с клиническими проявлениями (24,2% против 17,6%), астения (23,8% против 14,5%), пирексия (14,6% против 7,6%), головокружение (10,0% против 4,6%), инфекции мочевыводящих путей (9,6% против 3,1%) и обезвоживание (6,7% против 1,5%), соответственно.

Частота следующих нежелательных явлений  $\geq 3$  степени тяжести была выше у пациентов  $\geq 65$ -летнего возраста по сравнению с пациентами более молодого возраста: нейтропения по результатам лабораторных анализов (86,3% против 73,3%), нейтропения с клиническими проявлениями (23,8% против 16,8%) и фебрильная нейтропения (8,3% против 6,1%).

#### *Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях*

Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет важное значение. Это позволяет продолжать контроль соотношения польза/риск лекарственного препарата. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

## **Противопоказания**

- реакции повышенной чувствительности на кабазитаксел, другим таксанам или любым другим вспомогательным веществам препарата, включая полисорбат 80

- число нейтрофилов меньше 1,500/мм<sup>3</sup>
- нарушение функции печени [билирубин  $\geq$  1x ВПН или АСТ и/или АЛТ  $\geq$  1,5x ВПН]
- одновременная прививка вакциной против жёлтой лихорадки (см. «Лекарственные взаимодействия»)

### **Лекарственные взаимодействия**

В испытаниях *in vitro* было доказано, что кабазитаксел метаболизируется, главным образом через CYP3A (80-90%).

#### *Ингибиторы CYP3A*

Повторный прием кетоконазола (400 мг один раз в день), сильного ингибитора CYP3A, приводил к 20% снижению клиренса кабазитаксела, соответствующему 25% повышению площади под кривой AUC. Поэтому совместное применение сильных ингибиторов CYP3A (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) нужно избегать, поскольку может возникнуть повышение концентрации кабазитаксела в плазме крови (см. раздел «Фармакокинетика»).

Совместный прием апрепитанта, среднего ингибитора CYP3A, не оказывал эффекта на клиренс кабазитаксела.

#### *Индукторы CYP3A*

Повторный прием рифампицина (600 мг один раз в день), сильного индуктора CYP3A, приводил к повышению клиренса кабазитаксела на 21%, соответствующему снижению площади под кривой AUC на 17%. В связи с этим совместное применение сильных индукторов CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) может привести к снижению концентрации кабазитаксела в плазме крови. (см. раздел «Фармакокинетика»). Кроме того, больным следует воздержаться от применения зверобоя.

#### *OATP1B1*

*In vitro* кабазитаксел подавлял транспортные протеины органических анион- транспортирующих полипептидов OATP1B1. Риск взаимодействия с субстратами OATP1B1 (например, статины, валзартан, репаглинид) возможен, особенно во время инфузии продолжительностью (1 час) и вплоть до 20 минут после окончания инфузии.

Временной интервал длительностью 12 часов рекомендуется до инфузии, и как минимум, в течение 3 часов после окончания инфузии до введения субстратов OATP1B1.

#### *Вакцинации*

Введение живых или живых аттенуированных вакцин пациентам с иммуносупрессией после химиотерапии может вызвать развитие серьёзных или летальных инфекционных заболеваний. Пациентам, получающим кабазитаксел, следует избегать прививок живой аттенуированной вакциной. Введение убитых или инактивированных

вакцин возможно, но ответная реакция на такие вакцины может оказаться менее выраженной.

### **Особые указания**

#### *Реакции повышенной чувствительности*

Всем больным нужно провести премедикацию перед тем, как начать введение Джевтаны (см. «Способ применения и дозы»).

Следует вести тщательное наблюдение за больными для выявления реакций повышенной чувствительности, особенно во время первой и второй инфузий. Реакции повышенной чувствительности могут возникнуть уже в течение нескольких минут после начала инфузии Джевтаны, поэтому оборудование и аппаратура для лечения гипотензии и бронхоспазма должны быть наготове. Возможны тяжёлые реакции, включая генерализованную сыпь (эритему), гипотензию и бронхоспазм. Тяжёлые реакции повышенной чувствительности требуют незамедлительного прекращения введения Джевтаны и проведения соответствующей терапии. Лечение Джевтаной больных с реакцией повышенной чувствительности нужно прекратить (см. «Противопоказания»).

#### *Риск развития нейтропении*

Больные, получающие Джевтану, могут профилактически получать Г-КСФ (гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор), согласно руководящим принципам Американского клинического онкологического общества (ASCO) и/или действующим руководящим принципам медицинского учреждения, чтобы уменьшить риск осложнений нейтропении или лечить их (фебрильная нейтропения, пролонгированная нейтропения и нейтропеническая инфекция).

Первичная профилактика с помощью Г-КСФ возможна в случае больных с клиническими признаками высокого риска развития пролонгированной нейтропении (возраст старше 65 лет, плохое общее состояние, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении, предшествующее обширное облучение, дефицит массы тела или другие серьёзные сопутствующие заболевания), которые предрасполагают к осложнениям пролонгированной нейтропении. Применение Г-КСФ ограничивает частоту и степень тяжести нейтропении.

Нейтропения является самой распространённой нежелательной реакцией на Джевтану (см. «Побочные действия»). Во время первого цикла терапии важно еженедельно, впоследствии перед каждым лечебным циклом контролировать полную картину крови с целью коррекции дозы препарата. Дозу следует уменьшить в случае фебрильной нейтропении или пролонгированной нейтропении, не поддающихся соответствующему лечению (см. «Способ применения и дозы»).

Возобновить лечение следует при восстановлении нейтрофилов до уровня  $\geq 1,500/\text{мм}^3$  (см. «Противопоказания»).

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Такие симптомы как абдоминальная боль и слабость, лихорадка, постоянные запоры, диарея с нейтропенией или без нее могут являться ранними проявлениями тяжелой желудочно-кишечной токсичности и должны быть подвергнуты оценке и своевременному лечению. Может потребоваться отсрочка или прекращение лечения кабазитакселом.

#### *Риск появления тошноты, рвоты, диареи и обезвоживания*

Если у больных после введения кабазитаксела появится диарея, ее можно лечить распространёнными антидиарейными лекарственными средствами. Следует принять соответствующие меры для регидратации больных. Диарея может чаще возникать у больных, которые получили предварительное облучение на абдоминально-тазовую область. Обезвоживание чаще всего встречается у больных в возрасте 65 лет и старше. Следует принять соответствующие меры по регидратации больных, контролю и коррекции уровня электролитов в крови, особенно калия. В случае диареи  $\geq 3$  степени может потребоваться снижение дозы или откладывание цикла лечения (см. «Способ применения и дозы»). Если у больных возникает тошнота или рвота, их можно лечить распространёнными противорвотными средствами.

#### *Риск тяжелых желудочно-кишечных реакций*

У пациентов, получавших кабазитаксел, были зарегистрированы случаи желудочно-кишечного (ЖК) кровотечения и перфорации, илеуса, колита, включая летальный исход (см. «Побочные явления»). Следует с осторожностью проводить лечение у пациентов с наибольшим риском развития желудочно-кишечных осложнений: с нейтропенией, пожилого возраста, при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), антитромбоцитарных препаратов или антикоагулянтов, а также у пациентов с предшествующей тазовой лучевой терапией или желудочно-кишечными заболеваниями, такими как язва и ЖК кровотечения.

#### *Периферическая нейропатия*

Отмечались случаи периферической нейропатии, периферической сенсорной нейропатии (например, парестезия, дизестезия) и периферической моторной нейропатии у больных, получавших кабазитаксел. Следует посоветовать больным, находящимся на лечении Джевтаной, что в случае появления симптомов нейропатии (такие как боли, ощущение жжения, покалывания, онемения или слабость конечностей), им следует поставить об этом в известность своих лечащих врачей прежде, чем продолжать лечение. Перед каждым лечением врачу следует оценить наличие нейропатии или её ухудшение. Лечение следует отложить до улучшения состояния и исчезновения симптомов. Дозу Джевтаны следует снизить с  $25 \text{ мг/м}^2$  до  $20 \text{ мг/м}^2$  в случае персистирующей периферической нейропатии степени  $\geq 2$  (см. «Способ применения и дозы»).

#### *Анемия*

Анемия наблюдалась у пациентов, получавших кабазитаксел (см. «Побочные явления»). Необходимо проверить уровень гемоглобина перед лечением кабазитакселем или если пациент показывает признаки или симптомы анемии или потери крови. С осторожностью назначать препарат пациентам с гемоглобином <10 г/дл и принять соответствующие меры согласно клиническим показаниям.

#### *Угроза почечной недостаточности*

Заболевания почек были зарегистрированы в связи с развитием сепсиса, тяжёлого обезвоживания вследствие диареи, рвоты и обструктивной уropатии. Наблюдалась почечная недостаточность, включая случаи с летальным исходом. Следует принять соответствующие меры для выявления причины и проводить интенсивное лечение при ее выяснении.

Следует обеспечить достаточную гидратацию на протяжении всего лечения кабазитакселем. Следует посоветовать больным немедленно сообщать врачу обо всех значительных изменениях в суточном объёме мочи. Необходимо определить исходный уровень креатинина в сыворотке и контролировать его при каждом анализе картины крови и всякий раз, когда больной жалуется на изменение количества мочи. Лечение кабазитакселем следует прекратить в случае почечной недостаточности  $\geq 3$  степени по СТСАЕ 4.0.

#### *Риск сердечных аритмий*

Сообщалось о сердечной аритмии, чаще всего тахикардии и мерцательной аритмии (см. «Побочные действия»).

#### *Пожилые люди*

Пожилые люди ( $\geq 65$  лет) могут быть более подвержены развитию некоторых нежелательных реакций, включая нейтропению и фебрильную нейтропению (см. «Побочные действия»).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Лечение препаратом Джевтана® противопоказано (см. «Противопоказания»).

#### *Взаимодействия*

Следует избегать одновременного введения вместе с сильными ингибиторами CYP3A4, так как они могут повысить концентрацию кабазитаксела в плазме крови (см. «Способ применения и дозы», «Лекарственные взаимодействия»).

Следует избегать одновременного введения вместе с сильными индукторами CYP3A4, так как они могут привести к снижению плазменных концентраций кабазитаксела (см. «Способ применения и дозы», «Лекарственные взаимодействия»).

#### *Вспомогательные вещества*

Особую осторожность следует проявлять при назначении препарата лицам, страдающим алкоголизмом, так как в растворителе содержится 573,3 мг 96% этанола (15% об/об), что эквивалентно 14 мл пива или 6 мл вина.

Этот факт также следует учитывать в группах высокого риска (больные с заболеванием печени или эпилепсией).

#### *Беременность*

Данных об использовании кабазитаксела у беременных женщин нет. Данные доклинических исследований доказали репродуктивную токсичность при токсичных для матери дозах, а также то, что кабазитаксел проникает через плацентарный барьер. Как и другие цитотоксические лекарственные препараты, кабазитаксел может причинить вред плоду беременных женщин, подвергающихся экспозиции.

Данный препарат не рекомендуется при беременности, а также женщинам, планирующим беременность и не использующим контрацепцию.

#### *Период лактации*

Доклинические исследования показали, что кабазитаксел и его метаболиты выделяются в грудное молоко. Нельзя исключить наличие риска для грудного ребенка.

Не следует применять кабазитаксел в период грудного вскармливания.

#### *Фертильность*

Доклинические исследования показали, что кабазитаксел поражает репродуктивную систему без какого-либо функционального влияния. Тем не менее, учитывая фармакологическую активность таксанов, их генотоксический потенциал и воздействие нескольких соединений этого класса на фертильность в доклинических исследованиях, нельзя исключить его влияния на мужскую фертильность.

Вследствие возможного воздействия на мужские половые клетки и возможной экспозиции через семенную жидкость, мужчинам, находящимся на лечении кабазитакселем, следует применять эффективную контрацепцию на протяжении всего лечения и, после последней дозы кабазитаксела, им рекомендуется продолжать контрацепцию ещё 6 месяцев. В связи с потенциальной возможностью воздействия кабазитаксела на семенную жидкость мужчины, лечившиеся кабазитакселем, должны прекратить половые контакты с партнершей на протяжении всего срока лечения. Мужчинам, которым предстоит лечение кабазитакселем, рекомендуется прибегать к консервации спермы до лечения.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

На основании профиля безопасности кабазитаксел может в умеренной степени влиять на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами, так как он может вызывать ощущение усталости и головокружение. Пациентам рекомендуется воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами, если во время лечения они испытывают данные нежелательные реакции.

### **Передозировка**



*Симптомы:* антидот Джевтаны неизвестен. Ожидаемые осложнения передозировки будут заключаться в усилении нежелательных реакций, таких как подавление функции костного мозга и желудочно-кишечные нарушения.

*Лечение:* в случае передозировки больного нужно поместить в специализированное отделение, вести строгое наблюдение и назначить соответствующее симптоматическое лечение с включением Г-КСФ.

### **Форма выпуска и упаковка**

Одна упаковка содержит один флакон с концентратом и один флакон с растворителем.

*Концентрат:* 1,5 мл концентрата во флаконе из прозрачного стекла (тип I) емкостью 15 мл, укупоренном серой пробкой из хлорбутиловой резины, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым пластмассовой крышечкой типа «flip-off» светло-зеленого цвета. В каждом флаконе содержится 60 мг кабазитаксела на 1,5 мл номинального объема (объем заполнения 73,2 мг кабазитаксела на 1,83 мл). Данный объем заполнения был установлен в ходе разработки Джевтаны для того, чтобы компенсировать потерю жидкости во время приготовления смеси. Это переполнение гарантирует, что после разбавления Джевтаны всем содержимым прилагаемого растворителя минимальный объем извлекаемой смеси составляет 6 мл и содержит 10 мг/мл Джевтаны, что соответствует количеству 60 мг на ампулу, указанному на маркировке.

*Растворитель:* 4,5 мл растворителя во флаконе из прозрачного стекла (тип I) емкостью 15 мл, укупоренном серой пробкой из хлорбутиловой резины, обжатой алюминиевым колпачком золотого цвета, закрытым бесцветной пластмассовой крышечкой типа «flip-off». Каждый флакон содержит 4,5 мл номинального объема (объем заполнения: 5,67 мл). Данный объем заполнения был установлен в ходе разработки Джевтаны, а переполнение гарантирует, что после добавления всего содержимого флакона с растворителем к 60 мг концентрата Джевтаны концентрация Джевтаны в смеси составит 10 мг/мл.

По 1 флакону концентрата и растворителя вкладывают в прозрачный поддон.

По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре ниже 30°C.

Не хранить в холодильнике.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

3 года

*После вскрытия*

Флаконы с концентратом и растворителем нужно использовать сразу же после их вскрытия. Если они используются не сразу, то за срок хранения в состоянии пользования и за его условия отвечает пользователь.

Не применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель/Упаковщик**

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Адрес местонахождения: Bruningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

**Владелец регистрационного удостоверения**

Санофи-авентис групп, Франция

***Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей***

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

***Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)