

## Джевтана



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)  
[Госреестр](#) [Википедия](#)  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Концентрат для приготовления раствора для в/в инфузий** прозрачная маслянистая жидкость от желтого до коричневатого-желтого цвета; растворитель прозрачный бесцветный.

	<b>1 мл</b>	<b>1 фл.</b>
кабазитаксел (в форме ацетонового сольвата)	40 мг	60 мг

*Вспомогательные вещества:* полисорбат 80 (рН 3.5) - 1.56 г.

*Растворитель:* этанол 96 % - 573.3 мг, вода д/и - до 4.5 мл.

1.5 мл - флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (фл. 4.5 мл 1 шт.) - упаковки пластиковые (1) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, алкалоид. Механизм действия связан с разрушением 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.

Показан широкий спектр противоопухолевой активности кабазитаксела в отношении поздних стадий опухолей человека, ксенотрансплантированных мышам. Кабазитаксел активен в отношении чувствительных к доцетакселу опухолей. Кроме того, показана активность кабазитаксела в отношении опухолевых моделей, нечувствительных к химиотерапии, включая доцетаксел.

Оценка эффективности и безопасности препарата Джевтана в комбинации с преднизолоном или преднизолоном была проведена у пациентов с гормонорезистентным метастатическим раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в общей сложности 755 пациентов).

Больные получали кабазитаксел в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в/в каждые 3 недели в течение максимум 10 циклов в сочетании с ежедневным приемом внутрь преднизона или преднизолона в дозе 10 мг/сут. В группе сравнения пациенты получали митоксантрон в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 3 недели в сочетании с ежедневным приемом внутрь преднизона или преднизолона в дозе 10 мг/сут. Общая выживаемость была более продолжительной в группе кабазитаксела с 30% снижением риска смерти в сравнении с группой митоксантрона (медиана выживаемости 15.1 (14.1-16.3) и 12.7 (11.6-13.7) месяцев соответственно). Наблюдалось увеличение продолжительности времени до прогрессирования заболевания в группе препарата Джевтана по сравнению с группой митоксантрона 2.8 (2.4-3.0) месяца против 1.4 (1.4-1.7) месяца соответственно.

Имелась достоверно большая частота ремиссий заболевания, составляющая 14.4% у пациентов, получавших препарат Джевтана, по сравнению с 4.4% у пациентов в группе митоксантрона.

Не было статистически значимых различий в обеих группах в отношении прогрессирования боли или ремиссии боли.

### **Фармакокинетика**

Популяционный анализ фармакокинетических показателей проводился у 170 пациентов, включая 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<sup>2</sup> еженедельно или каждые 3 недели.

#### *Всасывание*

После в/в инфузии кабазитаксела в течение 1 ч в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> у пациентов с метастатическим раком предстательной железы C<sub>max</sub> кабазитаксела в плазме крови достигалась к концу инфузии, среднее значение C<sub>max</sub> составляло 226 нг/мл. Среднее значение 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<sup>2</sup>.

#### *Распределение*

V<sub>ss</sub> составлял 4870 л (2640 л/м<sup>2</sup> для пациентов с медианой площади поверхности тела, оставляющей 1.84 м<sup>2</sup>).

In vitro связывание кабазитаксела с человеческими сывороточными белками составляет 89-92% и является ненасыщаемым до концентрации 50 000 нг/мл, которая превышает C<sub>max</sub>, наблюдавшуюся при клиническом применении препарата. Кабазитаксел, главным образом, связывается с сывороточным альбумином (82%) и липопротеидами (87.9% для ЛПВП, 69.8% для ЛПНП и 55.8% для ЛПОНП). In vitro в человеческой крови соотношения концентрации в крови и концентрации в плазме крови находятся в диапазоне 0.9-0.99, что указывает на одинаковое распределение кабазитаксела в крови и плазме крови.

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

#### *Метаболизм*

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени (≥95%), главным образом, при участии изофермента CYP3A4 (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 O-деметилирования). Концентрация в плазме крови главного из них составляет 5% от концентрации в плазме крови неизмененного кабазитаксела. Около 20 метаболитов кабазитаксела выводятся почками (с мочой) и кишечником (с калом).

Потенциальный риск ингибирования кабазитакселом в клинически значимых концентрациях печеночного метаболизма возможен в отношении препаратов, которые главным образом, являются субстратами изофермента CYP3A. Однако отсутствует какой-либо потенциальный риск ингибирования метаболизма препаратов, которые являются субстратами других изоферментов CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1 и 2D6), а также отсутствует потенциальный риск индукции кабазитакселом метаболизма препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP1A, CYP2C9, и CYP3A.

Мощные индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A могут изменять концентрацию кабазитаксела в плазме крови, т.к. кабазитаксел в основном метаболизируется при участии изофермента CYP3A.

Преднизолон или преднизон при приеме в дозе 10 мг/сут не изменяют фармакокинетику кабазитаксела.

In vitro кабазитаксел не ингибирует белки множественной резистентности к химиотерапевтическим препаратам (MRP1 и MRP2). Кабазитаксел ингибирует транспорт P-гликопротеина (P-gP) (дигоксин, винбластин) и белков резистентности к химиотерапевтическим препаратам при раке молочной железы (BCRP) (метотрексат) в концентрациях, в 38 раз превышающих концентрации, наблюдаемые в клинических условиях. Поэтому риск взаимодействия кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела с субстратами MRP, P-gP и BCRP in vivo маловероятен.

#### *Выведение*

После в/в инфузии [<sup>14</sup>C]-кабазитаксела (меченного радиоизотопом кабазитаксела) в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> в течение 1 ч онкологическим больным приблизительно 80% введенной дозы выводится в течение 2 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<sup>2</sup> у пациентов с медианой площади поверхности тела 1.84 м<sup>2</sup>), и длительный T<sub>1/2</sub>, составляющий 95 ч.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

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

Официальных фармакокинетических исследований у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Однако в связи с тем, что кабазитаксел выводится из организма в основном в процессе метаболизма, у пациентов с печеночной недостаточностью можно ожидать увеличения системной экспозиции кабазитаксела.

Кабазитаксел выводится почками в незначительной степени (2.3% дозы). Никаких официальных фармакокинетических исследований кабазитаксела у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Однако популяционный фармакокинетический анализ, проведенный у 170 пациентов, в составе которых было 14 пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) и 59 пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин), показал, что почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести не оказывала существенного влияния на фармакокинетику кабазитаксела.

## Показания к применению:

— гормонорезистентный метастатический рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном или преднизолоном).

## Относится к болезням:

- [Рак](#)

## Противопоказания:

- количество нейтрофилов в периферической крови менее 1500/мкл;
- печеночная недостаточность (билирубин  $\geq 1 \times$ ВГН, АСТ и/или АЛТ  $\geq 1.5 \times$ ВГН);
- одновременная вакцинация вакциной к желтой лихорадке;
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- повышенная чувствительность к кабазитакселу или вспомогательные вещества препарата (полисорбат-80);
- повышенная чувствительность к другим таксанам.

### С осторожностью:

- у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) (ограниченность клинических данных по применению препарата), у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности (отсутствие клинических данных по применению препарата) (требуется тщательный медицинский контроль во время лечения);
- у пациентов с содержанием гемоглобина в периферической крови  $< 10$  г/дл;
- у пациентов с состояниями или заболеваниями, которые вызывают предрасположенность 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 Г-КСФ).

## Способ применения и дозы:

Препарат Джевтана следует применять только в специализированных онкологических отделениях под наблюдением врача, имеющего специальную подготовку по противоопухолевой химиотерапии. В отделении должны быть необходимые условия и медикаменты для оказания помощи при возникновении реакций гиперчувствительности, таких как снижение АД и бронхоспазм.

### Премедикация

Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Джевтана

проводится премедикация следующими лекарственными препаратами для в/в введения:

— антигистаминные средства (дексхлорфенирамин 5 мг или дифенгидрамин 25 мг или аналогичный препарат в эквивалентных дозах);

— ГКС (дексаметазон 8 мг или эквивалентные дозы другого ГКС);

— блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов (ранитидин или аналогичный препарат в эквивалентных дозах).

Рекомендуется профилактическое применение противорвотных средств внутрь или, при необходимости, в/в.

Рекомендованная доза препарата Джевтана составляет 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в виде инфузии в течение 1 ч каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном (или преднизолоном) 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана.

### **Коррекция вводимой дозы**

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

<b>Неблагоприятные реакции</b>	<b>Изменение вводимой дозы</b>
Длительная (более 1 недели) нейтропения $\geq 3$ степени тяжести, несмотря на применение соответствующего лечения, включая введение Г-КСФ	Отсрочка следующего цикла лечения до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до более 1500 клеток/мкл, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .
Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция	Отсрочка следующего цикла лечения до уменьшения или разрешения фебрильной нейтропении и до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до более 1500 клеток/мкл, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .
Диарея $\geq 3$ 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 <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .
Периферическая невропатия $\geq 2$ степени тяжести	Отсрочка лечения до уменьшения симптомов, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .

Если у пациента продолжают возникать какие-либо из указанных выше реакций при введении препарата в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> лечение препаратом Джевтана следует прекратить.

**Пациентам пожилого возраста** не требуется специальной коррекции режима дозирования при применении препарата Джевтана.

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени. В качестве меры предосторожности препарат Джевтана не следует применять у **пациентов с печеночной недостаточностью (сывороточная концентрация билирубина  $\geq 1 \times$  ВГН, активность АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови  $\geq 1.5 \times$  ВГН).**

Кабазитаксел выводится почками в минимальной степени. У **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК 50-60 мл/мин)** коррекция режима дозирования не требуется. Данные по применению препарата у **пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин)** ограничены, а у **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности** - отсутствуют. Поэтому лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью и под тщательным медицинским контролем.

### **Правила введения препарата**

Препарат вводят в/в в виде инфузии.

Во время введения инфузионного раствора кабазитаксела следует использовать вставленный с систему для в/в инфузий фильтр с номинальным диаметром пор 0.22 мкм.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий перед добавлением в инфузионный раствор следует всегда разводить прилагаемым растворителем.

Препарат Джевтана не следует смешивать 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 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.

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

*Этап 1. Первоначальное разведение препарата Джевтана, концентрат для приготовления раствора для инфузий, прилагающимся растворителем.*

Достать флакон концентрата Джевтана и прилагающийся к нему растворитель. В случае хранения надлежащим образом препарат должен быть прозрачным.

Извлечь все содержимое прилагающегося растворителя с помощью шприца, частично наклонив флакон, и ввести во флакон с концентратом Джевтана. Для максимального уменьшения пенообразования при введении через иглу во флакон с концентратом растворителя следует направить иглу на внутреннюю стенку флакона и медленно ввести растворитель.

Удалить шприц и иглу и перемешать содержимое флакона приблизительно в течение 45 сек, осторожно несколько раз переворачивая флакон, до получения прозрачного и гомогенного раствора.

Оставить постоять полученный раствор в течение нескольких минут (приблизительно в течение 5 мин) и затем проверить раствор на гомогенность и прозрачность. В течение этого времени в норме возможно сохранение небольшого количества пены.

Получившаяся в результате смесь имеет концентрацию кабазитаксела 10 мг/мл (извлекаемый объем составляет 6 мл). Она должна быть немедленно дополнительно разведена для получения раствора для инфузий.

*Этап 2. Приготовление раствора для инфузий*

Извлечь необходимое количество первоначально разведенного препарата Джевтана (10 мг/мл кабазитаксела) с помощью градуированного шприца (из-за возможности содержания во флаконе пены ввести иглу шприца во время извлечения раствора в середину пробки флакона) и ввести 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 0.1 мг/мл до 0.26 мг/мл.

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

Следует извлечь шприц и перемешать 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 следует вводить немедленно. Однако при специальных условиях время его хранения может быть более продолжительным.

Неиспользованный препарат или расходные материалы следует утилизировать в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

### **Условия хранения разведенного раствора**

*Стабильность первоначально разведенного концентрата прилагающимся растворителем*

После первоначального разведения препарата Джевтана прилагающимся растворителем получившаяся в результате смесь концентрат-растворитель остается химически и физически стабильной в течение 1 ч при хранении при обычной температуре (15°-30°С). С микробиологической точки зрения смесь концентрат-растворитель следует

---

использовать 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 ч при температуре от 2° до 8°С, 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 ч при комнатной температуре (включая 1-часовую инфузию) и в течение 48 ч при хранении в холодильнике.

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор следует вводить 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 ч при температуре от 2° до 8°С, при условии, что разведение было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Т.к. инфузионный раствор является супернасыщенным, он может со временем кристаллизоваться. В этом случае, раствор вводить не следует, необходимо утилизировать его в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

## **Побочное действие:**

Безопасность препарата Джевтана в комбинации с преднизолоном или преднизолоном оценивалась у 371 пациента с гормонорезистентным раком предстательной железы. Медиана полученных пациентами циклов препарата Джевтана составляла 6 циклов.

*Очень часто (≥10%)* наблюдались следующие побочные реакции всех степеней тяжести: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, слабость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, пирексия, одышка, кашель и алоpecia.

*Часто (≥ 5%)* наблюдались следующие побочные реакции ≥ 3 степени тяжести: нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, периферическая невропатия (включая периферическую сенсорную и моторную невропатию), слабость и астения.

Прекращение лечения вследствие развития побочных реакций наблюдалось у 68 пациентов (18.3%), получавших препарат Джевтана. Наиболее часто это происходило вследствие развития нейтропении.

Ниже представлены побочные реакции, классифицированные в соответствии с терминами системно-органной классификации Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и градациями частоты возникновения побочных реакций ВОЗ. В пределах каждой группы по частоте встречаемости побочных реакций они даны в порядке уменьшения их серьезности. Тяжесть побочных реакций классифицировалась в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для неблагоприятных явлений (CTCAE 4.0) (степень тяжести ≥3 = G ≥3).

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥ 0.1% и <1%); редко (≥ 0.01% и < 0.1%), очень редко (< 0.01%), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости побочных реакций не представляется возможным).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто - септический шок (все случаи ≥ 3 степени тяжести), сепсис (все случаи ≥ 3 степени тяжести), целлюлит, инфекции мочевыводящих путей всех степеней тяжести, грипп, цистит, инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес, кандидомикоз; нечасто - целлюлит ≥ 3 степени тяжести, цистит ≥ 3 степени тяжести.

*Со стороны системы кроветворения:* 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, тромбоцитопения ≥ 3 степени тяжести. Нейтропенические инфекции, нейтропенический сепсис и септический шок в некоторых случаях приводили к смертельному исходу. Было показано, что применение Г-КСФ уменьшает частоту возникновения и тяжесть нейтропении.

*Со стороны иммунной системы:* часто - реакции гиперчувствительности, в т.ч. и тяжелые реакции, такие как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм.

*Со стороны обмена веществ:* очень часто - анорексия; часто - обезвоживание всех степеней тяжести, гипергликемия, гипокалиемия, снижение массы тела; нечасто - анорексия ≥3 степени тяжести, гипергликемия ≥3 степени тяжести, гипокалиемия ≥3 степени тяжести.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - дисгевзия (извращение вкуса); часто - периферическая невропатия: периферическая сенсорная невропатия (парестезия, дизестезия, гипестезия) и периферическая моторная невропатия; головокружение, головная боль, летаргия, ишиас; нечасто - периферическая невропатия ≥3 степени тяжести, периферическая сенсорная невропатия ≥3 степени тяжести, летаргия ≥3 степени тяжести, ишиас ≥3

степени тяжести.

*Со стороны психики:* часто - беспокойство, спутанность сознания.

*Со стороны органа зрения:* часто - конъюнктивит, усиленное слезоотделение.

*Со стороны органа слуха и равновесия:* часто - звон в ушах, вертиго (чувство отклонения или кружения собственного тела или окружающих предметов).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий), тахикардия, снижение АД, тромбоз глубоких вен всех степеней тяжести, повышение АД, ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица с чувством жара, гиперемия; нечасто - мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий)  $\geq 3$  степени тяжести, снижение АД  $\geq 3$  степени тяжести, повышение АД  $\geq 3$  степени тяжести, ортостатическая гипотензия  $\geq 3$  степени тяжести. При приеме кабазитаксела наблюдались случаи развития сердечной недостаточности - у 2 пациентов (0.5%). Один пациент в группе кабазитаксела умер от сердечной недостаточности. Наблюдались фатальные фибрилляция желудочков у 1 пациента (0.3%) и остановка сердца у 2 пациентов (0.5%). Однако ни один из этих случаев не был расценен исследователями, как связанный с кабазитакселом.

*Со стороны дыхательной системы:* очень часто - одышка, кашель; часто - одышка  $\geq 3$  степени тяжести, боль в ротовой полости и полости глотки, пневмония всех степеней тяжести.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - диарея, тошнота, рвота, запор, абдоминальные боли; часто - увеличение активности АСТ, диарея  $\geq 3$  степени тяжести, тошнота  $\geq 3$  степени тяжести, рвота  $\geq 3$  степени тяжести, запор  $\geq 3$  степени тяжести, абдоминальные боли  $\geq 3$  степени тяжести, диспепсия, боли в эпигастриальной области, геморрой, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровотечение из прямой кишки, сухость во рту, вздутие живота; нечасто - увеличение сывороточной концентрации билирубина, увеличение активности АЛТ, кровотечение из прямой кишки  $\geq 3$  степени тяжести, сухость во рту  $\geq 3$  степени тяжести, вздутие живота  $\geq 3$  степени тяжести.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - алопеция; часто - сухость кожи, эритема.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто - боли в позвоночнике, артралгия; часто - боли в позвоночнике  $\geq 3$  степени тяжести, артралгия  $\geq 3$  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  $\geq 3$  степени тяжести, мышечно-скелетные боли в области грудной клетки  $\geq 3$  степени тяжести, боли по боковым поверхностям туловища  $\geq 3$  степени тяжести.

*Со стороны мочевыделительной системы:* очень часто - гематурия; часто - острая почечная недостаточность всех степеней тяжести, почечная недостаточность всех степеней тяжести, дизурия, почечная колика, гематурия  $\geq 3$  степени тяжести, поллакиурия, гидронефроз, задержка мочи, недержание мочи, обструкция мочеточников всех степеней тяжести; нечасто - почечная колика  $\geq 3$  степени тяжести, поллакиурия  $\geq 3$  степени тяжести, гидронефроз  $\geq 3$  степени тяжести, задержка мочи  $\geq 3$  степени тяжести.

*Со стороны половых органов:* часто - боли в области малого таза; нечасто - боли в области малого таза  $\geq 3$  степени тяжести.

*Общие нарушения:* очень часто - слабость, астения, пирексия; часто - слабость  $\geq 3$  степени тяжести; астения  $\geq 3$  степени тяжести, пирексия  $\geq 3$  степени тяжести, периферические отеки, воспаление слизистых оболочек, боли всех степеней тяжести, боли в грудной клетке, отеки, озноб, недомогание; нечасто - периферические отеки  $\geq 3$  степени тяжести, воспаление слизистых оболочек  $\geq 3$  степени тяжести, боли в грудной клетке  $\geq 3$  степени тяжести, отеки  $\geq 3$  степени тяжести.

### **Пациенты пожилого возраста**

Из 371 пациента, получавшего препарат Джевтана в исследовании по лечению рака предстательной железы, 240 пациентов были в возрасте 65 лет и старше, из них 70 пациентов - старше 75 лет. Следующие побочные реакции наблюдались на  $\geq 5\%$  чаще у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами более молодого возраста: слабость, нейтропения с клиническими проявлениями, астения, пирексия, головокружение, инфекции мочевыводящих путей, обезвоживание.

Частота следующих побочных реакций  $\geq 3$  степени тяжести была выше у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет по сравнению с пациентами более молодого возраста: нейтропения по результатам лабораторных анализов, нейтропения с клиническими проявлениями и фебрильная нейтропения.

### **Передозировка:**

*Симптомы:* возможно усиление дозозависимых побочных эффектов, таких как симптомы подавления костномозгового кроветворения и нарушения со стороны ЖКТ.

*Лечение:* отсутствует известный антидот кабазитаксела. В случае передозировки пациента следует поместить в специализированное отделение и обеспечить тщательный медицинский контроль. После того как станет известно о передозировке, следует как можно скорее назначить Г-КСФ. Также необходимо проводить другое симптоматическое

лечение.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат Джевтана противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Специальных исследований по взаимодействию препарата Джевтана с другими лекарственными препаратами не проводилось.

В исследованиях *in vitro* показано, что кабазитаксел преимущественно метаболизируется при участии изофермента CYP3A (80-90%) и ингибирует изофермент CYP3A.

*Ингибиторы изофермента CYP3A.* Хотя не проводилось специальных исследований по лекарственному взаимодействию, при одновременном применении кабазитаксела с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (такими как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) ожидается повышение концентрации кабазитаксела в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кабазитаксела и мощных ингибиторов изофермента CYP3A. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кабазитаксела и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A.

*Индукторы изофермента CYP3A.* Хотя не проводилось специальных исследований по лекарственному взаимодействию, при одновременном применении кабазитаксела с мощными индукторами изофермента CYP3A (такими как фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) ожидается снижение концентрации кабазитаксела в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кабазитаксела и мощных индукторов изофермента CYP3A. Кроме этого пациенты, получающие кабазитаксел, должны воздерживаться от приема препаратов травы зверобоя.

*Преднизолон/преднизон* в дозе 10 мг ежедневно, не оказывают влияния на фармакокинетику кабазитаксела.

*Варфарин.* Кабазитаксел не ингибирует *in vitro* главный путь биотрансформации варфарина в 7-гидроксиварфарин, в котором участвует изофермент CYP2C9. Поэтому не ожидается какого-либо фармакокинетического взаимодействия кабазитаксела и варфарина *in vivo*.

*Вакцинация.* 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 и меры предосторожности:

### *Реакции гиперчувствительности*

Все пациенты перед введением препарата Джевтана должны получать премедикацию.

Следует тщательно контролировать состояние пациентов для выявления развития реакций гиперчувствительности, особенно во время первых нескольких минут после начала инфузии кабазитаксела. Во время проведения инфузии необходимо иметь соответствующее оборудование и лекарственные средства для оказания неотложной помощи при снижении АД или развитии бронхоспазма. Возможно развитие тяжелых реакций, таких как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности требуется немедленное прекращение инфузии кабазитаксела и проведение необходимого лечения. Пациентам с указанием в анамнезе на тяжелую реакцию гиперчувствительности, нельзя проводить повторное введение препарата Джевтана.

### *Риск нейтропении*

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 препарат Джевтана, можно с профилактической целью назначить Г-КСФ.

Следует рассмотреть вопрос о первичной профилактике нейтропении с помощью Г-КСФ у пациентов с факторами высокого риска (возраст старше 65 лет, плохое общее состояние, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении, интенсивная предшествующая лучевая терапия, пониженное питание, или другие серьезные сопутствующие заболевания), предрасполагающими к увеличению осложнений при продолжительной нейтропении. Было показано, что применение Г-КСФ уменьшает частоту возникновения и тяжесть нейтропении.

Нейтропения является наиболее часто встречающейся побочной реакцией при применении препарата Джевтана. Во время первого цикла (цикл 1) лечения и перед каждым новым циклом лечения требуется еженедельный контроль количества форменных элементов крови (общий анализ крови) для того, чтобы при необходимости уменьшить дозу 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  $\geq 1500/\text{мкл}$ .

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

Если у пациентов развивается диарея после введения препарата Джевтана, то следует проводить лечение обычными противодиарейными препаратами. Необходимо принять соответствующие меры по восстановлению потери жидкости, контролировать и корректировать электролитный состав крови, особенно концентрацию ионов калия. Диарея может чаще развиваться у пациентов, получивших ранее абдоминально-пельвикальную лучевую терапию. Обезвоживание чаще развивается у пациентов в возрасте 65 лет и старше. При развитии диареи 3 степени тяжести может потребоваться отсрочка следующего цикла лечения или уменьшение дозы. При тошноте и рвоте можно применять противорвотные средства.

#### *Периферическая невропатия*

У пациентов, получавших кабазитаксел, наблюдались случаи периферической невропатии, периферической сенсорной невропатии (парестезия, дизестезия) и периферической моторной невропатии. Пациентам, получающим кабазитаксел, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего лечащего врача о развившихся у них симптомах невропатии, таких как боль, чувство жжения, покалывание, онемение. Врач должен оценивать наличие или усиление симптомов невропатии перед каждым циклом лечения. Введение кабазитаксела должно быть отложено до уменьшения симптомов. При персистирующей периферической невропатии  $\geq 2$  степени тяжести доза кабазитаксела должна быть снижена с  $25 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхности тела до  $20 \text{ мг}/\text{м}^2$  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 развитие почечной недостаточности, включая случаи со смертельным исходом. Следует принимать соответствующие меры для выявления причины и проводить интенсивную терапию при развивающейся почечной недостаточности. Следует мониторировать функцию почек.

При лечении кабазитакселом следует проводить адекватную гидратацию организма.

Пациенту следует рекомендовать немедленно сообщать о любых изменениях в объеме выделяемой за сутки мочи. Следует определять содержание креатинина перед лечением, при каждом исследовании общего анализа крови и в случае сообщения пациента об изменении выделения мочи. В случае развития почечной недостаточности  $\geq 3$  степени тяжести лечение кабазитакселом следует прекратить.

#### *Риск развития нарушений ритма сердца*

Сообщалось о развитии нарушений ритма сердца, наиболее часто наблюдались мерцательная аритмия и тахикардия.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) могут быть более предрасположены к некоторым побочным реакциям, включая нейтропению и фебрильную нейтропению.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Лечение препаратом Джевтана противопоказано, т.к. кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени, и при печеночной недостаточности возможно увеличение концентрации кабазитаксела в крови.

#### *Пациенты с анемией*

Рекомендуется с осторожностью применять кабазитаксел у пациентов с содержанием гемоглобина в периферической крови  $< 10 \text{ г}/\text{дл}$ . Следует проводить соответствующие лечебные мероприятия, направленные на повышение концентрации гемоглобина в периферической крови.

#### *Репродуктивная функция*

Вследствие возможных неблагоприятных эффектов на мужские гаметы и возможного поступления препарата в семенную жидкость, пациенты, получающие кабазитаксел, и их сексуальные партнерши должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы кабазитаксела. В связи с возможным поступлением кабазитаксела в семенную жидкость, мужчины, получающие кабазитаксел, во время лечения должны предотвращать контакт эякулята с тканями другого человека.

Пациентам, которым планируется лечение кабазитакселом, рекомендуется провести криоконсервацию спермы перед началом лечения.

## Джевтана

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

---

### *Вспомогательные вещества*

В состав прилагающегося растворителя входит этанол, что следует учитывать при применении препарата у пациентов с алкоголизмом, а также при наличии у пациентов факторов высокого риска (заболевания печени, эпилепсия).

### *Использование в педиатрии*

Противопоказано применение препарата у **детей и подростков в возрасте до 18 лет**, т.к. безопасность и эффективность препарата у данной категории пациентов не установлены.

### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Во время лечения пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **При нарушениях функции почек**

Кабазитаксел выводится почками в минимальной степени. У **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК 50-60 мл/мин)** коррекция режима дозирования не требуется. Данные по применению препарата у **пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин)** ограничены, а у **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности** - отсутствуют. Поэтому лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью и под тщательным медицинским контролем.

### **При нарушениях функции печени**

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени. В качестве меры предосторожности препарат Джевтана® не следует применять у **пациентов с печеночной недостаточностью (сывороточная концентрация билирубина  $\geq 1$  x ВГН, активность АСТи/или АЛТ в сыворотке крови  $\geq 1.5$  x ВГН)**.

### **Применение в пожилом возрасте**

Пациентам пожилого возраста не требуется специальной коррекции режима дозирования при применении препарата Джевтана.

### **Применение в детском возрасте**

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

## **Условия хранения:**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Не хранить в холодильнике.

## **Срок годности:**

2 года.

## **Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Dzhevtana>