Джевтана — Jevtana (Кабазитаксел)

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

Владелец регистрационного удостоверения:

SANOFI-AVENTIS GROUPE, JSC (Франция)

Произведено:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND, GmbH (Германия)

Контакты для обращений:

САНОФИ**Код ATX:**L01CD04 (Cabazitaxel)**Активное вещество:**кабазитаксел (cabazitaxel)Rec.INN *зарегистрированное ВОЗ*

Лекарственная форма

•	Джевтана®	Концентрат для приготовления раствора для инфузийрег. №: ЛП-N (000015)-(РГ-RU) от 12.11.19 — *Бессрочно*

Форма выпуска, упаковка и состав

препарата Джевтана®

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной маслянистой жидкости от желтого до коричневато-желтого цвета; растворитель прозрачный бесцветный.

	1 мл	**1 фл.**
кабазитаксел (в форме ацетонового сольвата)	40 мг	60 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 (pH 3.5) — 1.56 г.

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

1.5 мл — флаконы из прозрачного стекла (тип I) (1) в комплекте с растворителем (фл. 4.5 мл 1 шт.) — упаковки пластиковые (1) — пачки картонные.

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.
Растворитель расфасован 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.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Алкалоид

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство, алкалоид

Фармакологическое действие

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, 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^2 площади поверхности тела еженедельно или каждые 3 недели.

Всасывание

После в/в инфузии кабазитаксела в течение 1 ч в дозе 25 мг/м^2 площади поверхности тела у пациентов с метастатическим раком предстательной железы C_{max} кабазитаксела в плазме крови достигалась к концу инфузии (T_{max} около 1 ч), среднее значение C_{max} 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^2 площади поверхности тела.

Распределение

V_{ss} в равновесном состоянии составлял 4870 л (2640 л/м^2 для пациентов с медианой площади поверхности тела, составляющей 1.84 м^2).

In vitro связывание кабазитаксела с человеческими сывороточными белками

составляет 89-92% и является ненасыщаемым до концентрации 50 000 нг/мл, которая превышает C_{max}, наблюдавшуюся при клиническом применении препарата. Кабазитаксел, главным образом, связывается с сывороточным альбумином (82%) и липопротеинами (87.9% для ЛПВП, 69.8% для ЛПНП и 55.8% для ЛПОНП). In vitro в человеческой крови соотношение концентрации в крови и концентрации в плазме крови находится 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 с грудным молоком, а кабазитаксел проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени (≥95%), главным образом, при участии 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 них составляет 5% от концентрации в плазме крови неизмененного кабазитаксела. Около 20 метаболитов кабазитаксела выводятся почками (с мочой) и через кишечник (с 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 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 в/в инфузии в дозе 25 мг/м^2 площади поверхности тела) не изменял плазменную концентрацию

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 концентрацию кабазитаксела в плазме крови, т.к. кабазитаксел в основном метаболизируется при участии изоферментов подсемейства CYP3A.

Преднизолон при приеме в дозе 10 мг/сут не изменяет фармакокинетику кабазитаксела.

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 таковые, наблюдаемые в клинических условиях. Поэтому риск взаимодействия кабазитаксела в дозе 25 мг/м^2 площади поверхности тела с субстратами MRP, OCT1, P-gp, BCRP и OATP1B3 in vivo маловероятен. Риск взаимодействия кабазитаксела с транспортером OATP1B1 возможен, в особенности, во время проведения в/в инфузии (1 ч) и до 20 мин после окончания инфузии.

Выведение

После в/в инфузии [^{14}C]-кабазитаксела (меченого радиоизотопом кабазитаксела) в дозе 25 мг/м^2 площади поверхности тела в течение 1 ч у онкологических больных 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^2 поверхности тела у пациентов с медианой площади поверхности тела 1.84 м^2), и длительный $T_{1/2}$, 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.

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

Кабазитаксел выводится из организма в основном путем печеночного метаболизма. Печеночная недостаточность легкой (общий билирубин сыворотки крови >1 и ≤1.5×ВГН или АСТ сыворотки крови >1.5×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.

Кабазитаксел выводится почками в незначительной степени (2.3% дозы). Популяционный фармакокинетический анализ, проведенный у 170 пациентов, в составе которых было 59 пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин) и 14 пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 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 в/в инфузии в дозе до 25 мг/м^2 площади поверхности тела. В исследовании было

2 пациента с КК <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 у 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 при участии изоферментов подсемейства CYP3A.

Курсовой прием кетоконазола (400 мг 2 раза/сут), сильного ингибитора изоферментов подсемейства CYP3A, приводил к уменьшению клиренса кабазитаксела на 20% с соответствующим увеличением его AUC на 25%.

При одновременном применении апрепитант, умеренный ингибитор изоферментов подсемейства CYP3A, не оказывал влияния на клиренс и системную экспозицию кабазитаксела.

Курсовой прием рифампина (600 мг 1 раз/сут), сильного индуктора изоферментов подсемейства CYP3A, приводил к увеличению клиренса на 21% и соответствующему уменьшению AUC на 17%.

Показания препарата Джевтана®

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

Режим дозирования

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_2-рецепторов (ранитидин или аналогичный препарат в эквивалентных дозах).

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

Рекомендованная доза

Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м^2 поверхности тела в/в в виде инфузии в течение 1 ч каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона в дозе 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®, приведены в таблице.

Неблагоприятные реакции	**Изменение вводимой дозы**

Длительная (более 1 недели) нейтропения ≥3 степени тяжести, несмотря на проведение соответствующего лечения, включая введение Г-КСФ	Отсрочка следующего цикла лечения до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до >1500 клеток/мкл, 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 уменьшения или разрешения фебрильной нейтропении и до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до >1500 клеток/мкл, 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, рекомендуется снизить дозу препарата Джевтана® до 15 мг/м^2 площади поверхности тела или прекратить лечение препаратом. Данные о применении препарата в дозе менее 20 мг/м^2 площади поверхности тела

ограничены.

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

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

У **пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин сыворотки крови >1 и ≤1.5×ВГН или АСТ сыворотки крови >1.5×ВГН)** дозу кабазитаксела следует снизить до 20 мг/м^2 поверхности тела, при этом требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние пациентов и проводить мониторинг побочных реакций. У пациентов с **печеночной недостаточностью средней степени тяжести (общий билирубин >1 до ≤3×ВГН)** максимальная переносимая доза кабазитаксела составляет 15 мг/м^2 поверхности тела. Если предусмотрено лечение пациентов с **печеночной недостаточностью средней степени тяжести,** доза кабазитаксела не должна превышать 15 мг/м^2 поверхности тела. Однако имеются ограниченные данные об эффективности этой дозы. Препарат Джевтана® противопоказан **пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин сыворотки крови >3×ВГН)**.

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 (КК <15 мл/мин)** в связи с их состоянием и ограниченными данными, лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном медицинском контроле во время лечения.

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.

Однако если пациенту необходимо одновременное применение кабазитаксела и сильных ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кабазитаксела на 25%.

Способ введения

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 всем содержимым прилагаемого растворителя.

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 в/в инфузий из полиуретана для приготовления и введения инфузионного раствора кабазитаксела.

Приготовление раствора для инфузии 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.

Перед смешиванием и разведением препарата Джевтана® следует внимательно прочитать всю приведенную ниже информацию по приготовлению инфузионного раствора.

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: 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.

Для концентрата препарата Джевтана® требуется два разведения перед введением.

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

Осмотреть флакон с концентратом препарата Джевтана® и прилагающийся к

нему растворитель. Раствор концентрата 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 (премикс) имеет концентрацию кабазитаксела 10 мг/мл (извлекаемый объем составляет 6 мл). Премикс должен быть немедленно дополнительно разведен 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 сразу же после приготовления. 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 прилагаемым растворителем

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

Т.к. инфузионный раствор является перенасыщенным, 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 оценивалась у 371 пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медиана полученных пациентами циклов препарата Джевтана® составляла 6 циклов.

Очень часто (≥10%) наблюдались следующие нежелательные реакции (НР) всех степеней тяжести: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатии), пирексия, одышка, дисгевзия, кашель и алопеция.

Часто (≥ 5%) наблюдались следующие НР ≥3 степени тяжести: нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения.

Прекращение лечения вследствие развития НР наблюдалось у 18.3%, получавших лечение препаратом Джевтана®. Наиболее часто это происходило вследствие развития нейтропении и почечной недостаточности.

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, разделенными по системно-органным классам, согласно классификации MedDRA. Тяжесть НР классифицировалась в соответствии с Общепринятыми терминологическими критериями для НР (CTCAE 4.0) (степень тяжести ≥3 = G≥3).

Определение частоты побочных реакций в соответствии с ВОЗ: 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 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, кандидоз; нечасто — воспаление подкожно-жировой клетчатки ≥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 все случаи ≥3 степени тяжести, тромбоцитопения ≥3 степени тяжести. Нейтропенические осложнения, включая 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.

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; нечасто — анорексия ≥3 степени тяжести, гипергликемия ≥3 степени тяжести, гипокалиемия ≥3 степени тяжести.

Со стороны нервной системы: очень часто — дисгевзия (извращение вкуса); часто — периферическая нейропатия — периферическая сенсорная нейропатия (парестезия, 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.

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 (ни одного случая тахикардии ≥3 степени тяжести), 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) ≥3 степени тяжести, снижение АД ≥3 степени тяжести, повышение АД ≥3 степени тяжести, ортостатическая гипотензия ≥3 степени тяжести. При приеме кабазитаксела наблюдались случаи развития сердечной недостаточности (у 2 пациентов). Один пациент в группе кабазитаксела умер от сердечной недостаточности. Наблюдались фатальные 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.

Со стороны дыхательной системы: очень часто — одышка, кашель; часто — одышка ≥3 степени тяжести, боль в ротовой полости и полости глотки, пневмония всех степеней тяжести. Отмечались случаи развития интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, в т.ч. с летальным исходом.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — диарея, тошнота, рвота, запор, абдоминальные боли; часто — диарея ≥3 степени тяжести,

тошнота ≥3 степени тяжести, рвота ≥3 степени тяжести, запор ≥3 степени тяжести, абдоминальные боли ≥3 степени тяжести, диспепсия, боли в эпигастральной области, геморрой, желудочно-пищеводная 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 — колит, энтероколит, гастрит, нейтропенический энтероколит, желудочно-кишечное кровотечение и перфорация ЖКТ, кишечная непроходимость и кишечная обструкция.

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 ≥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.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто — гематурия всех степеней тяжести (в 2/3 случаев определялись отягощающие факторы, такие как прогрессирование заболевания, инструментальные вмешательства, сопутствующие инфекции, одновременный прием антикоагулянтов, НПВП, 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.

Со стороны половых органов: часто — боли в области малого таза; нечасто — боли в области малого таза ≥3 степени тяжести.

Прочие: очень часто — повышенная утомляемость, астения, пирексия; 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 — снижением массы тела, увеличение активности АЛТ в сыворотке крови; нечасто — увеличение сывороточной концентрации билирубина, увеличение активности АСТ в сыворотке крови.

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 НР наблюдались 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, обезвоживание.

Частота следующих НР ≥3 степени тяжести была выше у пациентов в возрасте ≥65 лет 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

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — цистит, развившийся

вследствие феномена возврата лучевой реакции в ранее облученной области.

Противопоказания к применению

- количество нейтрофилов в периферической крови менее 1500/мкл;
- тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови >3×ВГН);
- одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- указания в анамнезе на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата (полисорбат-80).

С осторожностью:

- у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК <15 мл/мин) (в связи с их состоянием и ограниченными данными, лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном медицинском контроле во время лечения;
- у пациентов с печеночной недостаточностью легкой (общий билирубин сыворотки крови >1 и ≤1.5×ВГН или АСТ сыворотки крови >1.5×ВГН) и средней (общий билирубин >1.5 и ≤3.0×ВГН) степени тяжести;
- 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 Г-КСФ);
- у пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных

осложнений: пациентов с нейтропенией; пациентов пожилого возраста; пациентов, одновременно принимающих НПВП, антиагреганты или антикоагулянты; пациентов с заболеваниями ЖКТ, такими как язвенные поражения ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе;
- у пациентов с алкоголизмом, пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией (т.к. в состав прилагаемого растворителя входит этанол);
- у пациентов с ранее проведенной лучевой терапией абдоминально-тазовой области;
- у пациентов, одновременно принимающих сильные/умеренные ингибиторы изоферментов подсемейства CYP3A и сильные индукторы изоферментов подсемейства CYP3A4;
- у пациентов, одновременно принимающих препараты зверобоя продырявленного.

Применение при нарушениях функции печени

Противопоказано применение препарата при тяжелой печеночной недостаточности (общий билирубин сыворотки крови >3×ВГН).

Пациентам с печеночной 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) требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние пациентов и проводить мониторинг побочных реакций.

Применение при нарушениях функции почек

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК <15 мл/мин) (в связи с их состоянием и ограниченными данными, лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном медицинском контроле во время лечения.

Применение у детей

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Применение у пожилых пациентов

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

Особые указания

Угнетение костномозгового кроветворения

При применении кабазитаксела угнетение костномозгового кроветворения проявляется в виде нейтропении, анемии, тромбоцитопении, или возможно развитие панцитопении.

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

Следует рассмотреть вопрос о первичной профилактике нейтропении с помощью Г-КСФ у пациентов с состояниями или заболеваниями, предрасполагающими к развитию нейтропении и/или увеличению осложнений при продолжительной нейтропении (возраст старше 65 лет, плохое общее состояние, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении, интенсивная предшествующая лучевая терапия, пониженное 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®. Во время первого цикла (цикл 1) лечения и перед каждым новым циклом лечения требуется еженедельный контроль количества форменных элементов крови (полный общий анализ крови) 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 ≥1500/мкл.

Реакции гиперчувствительности

Все пациенты перед введением препарата Джевтана® должны получать премедикацию.

Следует тщательно контролировать состояние пациентов для выявления развития реакций гиперчувствительности, особенно во время первой и второй в/в инфузий кабазитаксела. Реакции гиперчувствительности могут развиться в течение первых минут после начала в/в инфузии кабазитаксела, поэтому 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 тошноты, рвоты, диареи и обезвоживания

Если у пациентов развивается диарея после введения препарата Джевтана®, следует проводить лечение обычными противодиарейными препаратами. Следует принимать соответствующие меры по восстановлению потери жидкости, контролировать и корректировать электролитный состав крови, особенно концентрацию ионов калия. Диарея может чаще развиваться у

пациентов, которым ранее была проведена лучевая терапия абдоминально-тазовой области. 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 возникновении у пациента тошноты и рвоты возможно применение противорвотных средств.

Риск развития серьезных реакций со стороны ЖКТ

Сообщалось о развитии желудочно-кишечных кровотечений и перфорации, кишечной непроходимости, колита, в т.ч. и со смертельным 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 ЖКТ, такими как язвенные поражения ЖКТ 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 возникновения немедленно провести соответствующее лечение. При необходимости лечение кабазитакселом может быть отложено или прекращено.

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших лечение кабазитакселом, наблюдались случаи периферической нейропатии, периферической сенсорной нейропатии (парестезия, дизестезия) и периферической моторной нейропатии. Пациентам, получающим кабазитаксел, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего лечащего врача о развившихся у них симптомах нейропатии, таких как боль, чувство жжения, покалывание, онемение. 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 снижения 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 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 ≥3 степени тяжести лечение кабазитакселом следует прекратить.

Риск развития цистита вследствие феномена возврата лучевой реакции

Сообщалось о развитии цистита вследствие феномена возврата лучевой реакции в ранее облученной области у пациентов, получавших лучевую терапию в области таза и схему лечения, содержащую доцетаксел. 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 наблюдались мерцательная аритмия и тахикардия.

Риск развития нарушений со стороны дыхательной системы

Сообщалось о случаях развития интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, в т.ч. 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. Следует тщательно оценить пользу от возобновления терапии кабазитакселом.

Репродуктивная функция

Вследствие потенциального нежелательного воздействия на мужские гаметы (половые клетки) и потенциального поступления препарата в семенную жидкость, мужчины, получающие лечение кабазитакселом, и их сексуальные партнерши с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы кабазитаксела.

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.

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

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет) могут быть более предрасположены к некоторым НР, включая нейтропению и фебрильную нейтропению.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Джевтана® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин >3×ВГН). Пациентам с печеночной 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. При этом требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние пациентов и проводить мониторинг побочных реакций.

Анемия

У пациентов, получающих лечение кабазитакселом, сообщалось о развитии анемии. 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 концентрации гемоглобина в периферической крови.

Лекарственное взаимодействие

Одновременного применения сильных ингибиторов и индукторов изоферментов подсемейства CYP3A с кабазитакселом следует избегать, т.к. 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 к управлению транспортными средствами и механизмами

Исходя из профиля безопасности кабазитаксела, препарат может оказывать умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами, т.к. может вызывать слабость и головокружение. 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.

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.

Лекарственное взаимодействие

Ингибиторы изоферментов подсемейства CYP3A.

Метаболизм кабазитаксела изменяется при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов подсемейства CYP3A (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол).

Следует избегать одновременного применения кабазитаксела и сильных ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A, т.к. они могут увеличивать концентрацию кабазитаксела в плазме крови. Если нельзя избежать одновременного применения кабазитаксела и сильного ингибитора изоферментов подсемейства CYP3A следует рассмотреть вопрос о тщательном наблюдении за пациентом и снижении дозы кабазитаксела.

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

Индукторы изоферментов подсемейства CYP3A

Метаболизм кабазитаксела изменяется при одновременном применении с сильными индукторами изоферментов подсемейства CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал).

Следует избегать одновременного применения кабазитаксела и сильных индукторов изоферментов подсемейства CYP3A, т.к. они могут уменьшать концентрацию кабазитаксела в плазме крови и уменьшать его системную экспозицию.

Пациенты, получающие кабазитаксел, должны воздерживаться от приема *препаратов травы зверобоя продырявленного*, т.к. он также является индуктором изофермента CYP3A4.

Субстраты транспортного полипептида органических анионов (OATP1B1)

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 в/в инфузии (1 ч) и до 20 мин 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 ч до введения кабазитаксела или, как минимум, через 3 ч после введения кабазитаксела.

Преднизолон

Преднизолон при ежедневном применении в дозе 10 мг 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.

Условия хранения препарата Джевтана®

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

Срок годности препарата Джевтана®

Срок годности — 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.