

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от « 15 » 06 2020г.
№ N029655

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Джевтана®

Торговое наименование

Джевтана®

Международное непатентованное название

Кабазитаксел

Лекарственная форма, дозировка

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

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Алкалоиды растительного происхождения. Таксаны. Кабазитаксел.

Код АТХ L01CD04

Показания к применению

- в комбинации с преднизоном или преднизолоном для лечения взрослых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, предварительно лечившихся по режиму, включающему доцетаксел

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- гиперчувствительность к кабазитакселу или другим таксанам, или полисорбату 80 или любым вспомогательным веществам,
- количество нейтрофилов меньше 1,500/мм³
- печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (общий билирубин >3×ВГН)
- одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки

***Необходимые меры предосторожности при применении
Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Следует избегать одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A, так как они способны повышать плазменную концентрацию кабазитаксела. Если одновременное применение кабазитаксела и сильного ингибитора СYP3A нельзя избежать, следует рассмотреть вопрос о тщательном наблюдении за токсичностью и о снижении дозы кабазитаксела.

Следует избегать одновременного применения вместе с сильными индукторами СYP3A4, так как они способны снижать плазменную концентрацию кабазитаксела.

Вспомогательные вещества

В состав растворителя входит 573.3 мг этанола 96% (15% объем к объему), что эквивалентно 14 мл пива или 6 мл вина. Следовательно, следует проявлять осторожность при назначении препарата лицам, страдающим алкоголизмом

Этот факт также следует учитывать в группах высокого риска, таких как пациенты с заболеванием печени или эпилепсией.

Несовместимость

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением тех, которые указаны в разделе «Рекомендации по применению».

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

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Химическая и физическая стабильность в использовании 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 под контролем. 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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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

Ингибиторы CYP3A (Ингибиторы изоферментов подсемейства 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.

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

Индукторы CYP3A (Индукторы изоферментов подсемейства 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

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

этим совместное применение сильных индукторов СУРЗА (например, фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) может привести к снижению концентрации кабазитаксела в плазме крови. Кроме того, больным следует воздержаться от применения зверобоя.

ОАТР1В1 (Субстраты транспортного полипептида органических анионов)
In vitro кабазитаксел подавлял транспортные протеины органических анион-транспортирующих полипептидов ОАТР1В1. Риск взаимодействия с субстратами ОАТР1В1 (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 ОАТР1В1.

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.

Специальные предупреждения

Реакции гиперчувствительности (повышенной чувствительности)

Всем больным нужно провести премедикацию перед тем, как начать введение Джевтаны.

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.

Угнетение костномозгового кроветворения

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Возможно развитие угнетения костномозгового кроветворения, проявляющегося в виде нейтропении, анемии, тромбоцитопении или панцитопении (смотрите ниже информацию в подразделах «Риск развития нейтропении» и «Анемия»).

Риск развития нейтропении

Больные, получающие Джевтану, могут профилактически получать Г-КСФ (гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор), согласно руководящим принципам Американского общества клинической онкологии (АОКО) и/или действующим руководящим принципам медицинского учреждения, для уменьшения риска возникновения или лечения нейтропенических осложнений (фебрильная нейтропения, пролонгированная нейтропения и нейтропеническая инфекция).

Первичная профилактика с помощью Г-КСФ возможна у пациентов с клиническими признаками высокого риска развития пролонгированной нейтропении (возраст старше 65 лет, плохое общее состояние, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении, интенсивная предшествующая лучевая терапия, пониженное питание или другие серьезные сопутствующие заболевания), которые предрасполагают к увеличению осложнений при продолжительной нейтропении. Применение Г-КСФ ограничивает частоту и степень тяжести нейтропении.

Нейтропения является самой распространенной нежелательной реакцией на кабазитаксел. Во время первого цикла (цикл 1) лечения и перед каждым новым циклом лечения требуется еженедельный контроль полной картины крови с целью коррекции дозы препарата. Дозу следует уменьшить в случае фебрильной нейтропении или пролонгированной нейтропении, несмотря на проводимое соответствующее лечение.

Возобновить лечение следует при восстановлении нейтрофилов до уровня $\geq 1,500/\text{мм}^3$.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Ранними проявлениями тяжелой желудочно-кишечной токсичности могут быть такие симптомы как боли и болезненность в области живота, лихорадка, постоянный запор, диарея с нейтропенией или без нее. Наличие таких симптомов необходимо регулярно проверять и в случае их возникновения провести своевременное лечение. При необходимости лечение кабазитакселем может быть отложено или прекращено.

Риск появления тошноты, рвоты, диареи и обезвоживания

Если у больных после введения кабазитаксела развивается диарея, ее можно лечить распространенными антидиарейными лекарственными средствами.

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Следует принять соответствующие меры для регидратации пациентов. Диарея может чаще возникать у пациентов, которые получили предварительное облучение на абдоминально-тазовую области. 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 ≥ 3 степени может потребоваться снижение дозы или отсрочка цикла лечения. Если у больных возникает тошнота или рвота, их можно лечить распространёнными противорвотными средствами.

Риск развития тяжёлых желудочно-кишечных реакций

У пациентов, получавших кабазитаксел, были зарегистрированы случаи желудочно-кишечного (ЖК) кровотечения и перфорации, илеуса, колита, включая летальный исход. Следует с осторожностью проводить лечение у пациентов с наибольшим риском развития желудочно-кишечных осложнений, а именно: 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 кровотечение.

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 (таких 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 мг/м^2 до 20 мг/м^2 в случае персистирующей периферической нейропатии степени тяжести ≥ 2 .

Анемия

Анемия наблюдалась у пациентов, получавших кабазитаксел. Необходимо проверить уровень гемоглобина перед лечением кабазитакселем или если у пациента отмечаются признаки или симптомы анемии или потери крови. С

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

осторожностью назначать препарат пациентам с гемоглобином <10 г/дл и принять соответствующие меры согласно клиническим показаниям.

Риск развития почечной недостаточности

Сообщалось о нарушениях функции почек в связи с развитием сепсиса, тяжёлым обезвоживанием вследствие диареи, рвоты и обструктивной уропатии. Наблюдалась почечная недостаточность, включая случаи с летальным исходом. Следует принять соответствующие меры для выявления причины и проводить интенсивное лечение если она произойдет. Следует обеспечить достаточную гидратацию на протяжении всего лечения кабазитакселом. 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 кабазитакселом следует прекратить в случае развития почечной недостаточности ≥ 3 степени тяжести по СТСАЕ 4.0.

Респираторные нарушения

Сообщалось о развитии интерстициальной пневмонии/пневмонита и интерстициального заболевания легких, в том числе и со смертельным исходом (см. Побочные действия).

При развитии новых или ухудшении имеющихся симптомов необходимо немедленно провести тщательный мониторинг и соответствующее лечение. Рекомендуется приостановить терапию кабазитакселом до установления диагноза. Своевременное применение симптоматической терапии может улучшить состояние. Следует тщательно оценить пользу продолжения лечения кабазитакселом.

Риск развития нарушений ритма сердца

Сообщалось о развитии нарушений ритма сердца, чаще всего тахикардии и мерцательной аритмии (см. «Побочные действия»).

Пациенты пожилого возраста

Пожилые люди (≥ 65 лет) могут быть более подвержены развитию некоторых нежелательных реакций, включая нейтропению и фебрильную нейтропению.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Лечение препаратом Джевтана® противопоказано для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин от $>3 \times$ ВГН). Следует снизить дозу для пациентов с печеночной недостаточностью

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

легкой степени тяжести (общий билирубин от >1 до $<1.5 \times \text{ВГН}$ или АСТ $> 1.5 \times \text{ВГН}$).

Применение в педиатрии

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

Во время беременности или лактации

Беременность

Данных о применении кабазитаксела беременными женщинами 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.

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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.

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 H₂ (ранитидин или эквивалент).

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/м², вводимая в виде одночасовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, в комбинации с 10 мг перорального преднизона или преднизолона, принимаемыми ежедневно на протяжении всего лечения.

Метод и путь введения

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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.

ПОЛНОСТЬЮ прочитайте данный раздел перед смешиванием и разведением. Необходимо произвести **ДВА** разведения препарата Джевтана® перед применением. Следуйте инструкциям по подготовке, представленным ниже.

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 полностью всем содержимым прилагающегося растворителя.

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

Этап 1.1

Проверить флакон с концентратом Джевтаны и прилагаемым к нему растворителем. Раствор концентрата и растворитель должны быть прозрачными.

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

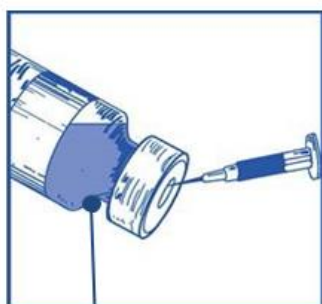
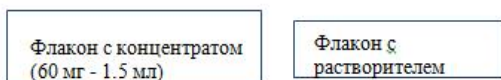
(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе



Этап 1.2

Извлечь **всё** содержимое прилагаемого растворителя с помощью шприца, частично переворачивая флакон.



Флакон с растворителем

Этап 1.3

Ввести все содержимое в соответствующий флакон с концентратом.



Смесь концентрата и растворителя 10 мг/мл

Флакон с растворителем

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Чтобы свести к минимуму возможное пенообразование при введении растворителя, направить иглу непосредственно к внутренней стенке флакона, содержащего раствор концентрата, и медленно ввести растворитель.

В полученном растворе содержится 10 мг/мл кабазитаксела.

Этап 1.4

Удалить шприц и иглу и вручную осторожно перемешать с помощью повторных переворачиваний до тех пор, пока не получите прозрачный гомогенный раствор. Это займет приблизительно 45 секунд.



Смесь концентрата и
растворителя 10 мг/мл |

Этап 1.5

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

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе



Смесь концентрата и растворителя 10 мг/мл

В полученной смеси концентрата и растворителя содержится 10 мг/мл кабазитаксела (не менее 6 мл извлекаемого объёма).

Второе разведение следует произвести немедленно в течение 1 час как указано в описании Этапа № 2.

Для приготовления соответствующей дозы может потребоваться более одного флакона смеси концентрата и растворителя.

Этап № 2: Второе (заключительное) разведение для приготовления инфузионного раствора

Этап 2.1

В стерильных условиях извлечь 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.

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе



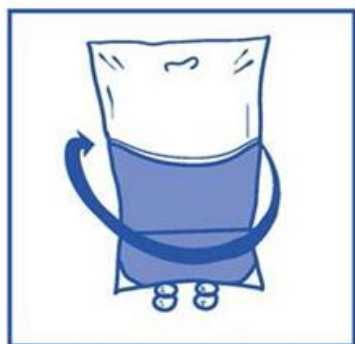
Смесь концентрата и растворителя 10 мг/мл

Ввиду того, что пена может сохраняться на стенках флакона этого раствора после приготовления, описанного на Этапе №1, при извлечении желательно держать иглу шприца посередине.

Этап 2.2

Требуемый объем смеси концентрата и растворителя

5% раствор глюкозы или хлорид натрия 9 мг/мл (0.9%) раствор для инфузий



Следует использовать ёмкости для инфузии, в состав которых не входит ПВХ, и добавить 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.

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Этап 2.3

Удалить шприц и перемешать содержимое инфузионного мешка или бутылки вручную с помощью покачивающих движений.

Этап 2.4

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 перенасыщенный, со временем он может кристаллизоваться. В таком случае применять раствор нельзя, его следует утилизировать.



Инфузионный раствор следует использовать незамедлительно. 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.

Препарат Джевтана[®] нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением вышеупомянутых.

Любой неиспользованный препарат либо отходы должны утилизироваться в соответствии с местными требованиями.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: антидот кабазитаксела 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

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

соответствующее симптоматическое лечение с включением Г-КСФ. Также следует проводить другое симптоматическое лечение.

Указание на наличие риска симптомов отмены

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

Рекомендуемые изменения дозы при нежелательных реакциях у пациентов, получающих лечение кабазитакселом

Нежелательные реакции	Изменение вводимой дозы
Пролонгированная нейтропения ≥ 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^3 , затем снизить дозу Джевтаны с $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$
Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция	Отложить лечение до уменьшения симптомов или разрешения нежелательной реакции и до восстановления числа нейтрофилов $> 1,500$ клеток/ мм^3 , затем снизить дозу Джевтаны с $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$
Диарея ≥ 3 степени или персистирующая диарея, несмотря на соответствующее лечение, включая возмещение жидкости и электролитов	Отложить лечение до уменьшения симптомов или разрешения нежелательной реакции, а затем снизить дозу Джевтаны с $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$
Периферическая нейропатия ≥ 2 степени	Отложить лечение до уменьшения симптомов, а затем снизить дозу Джевтаны с $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Если у пациента продолжают возникать какие-либо из указанных выше реакций при введении препарата в дозе $20 \text{ мг}/\text{м}^2$, то рекомендуется

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

снижение дозы препарата до 15 мг/м² или полное прекращение лечения препаратом Джевтана®. Данные о применении препарата в дозе ниже 20 мг/м² ограничены.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

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 (95,7%), нейтропения (93,5%), тромбоцитопения (47,4%) и диарея (46,6%).

Наиболее часто встречающимися побочными реакциями ($\geq 3\%$) в группе, получавшей кабазитаксел, были нейтропения (81.7%), лейкопения (68.2%), анемия (10.5%), фебрильная нейтропения (7.5%), диарея (6.2%). Прекращение лечения вследствие развития неблагоприятных реакций имело место у 68 пациентов (18.3%), получавших лечение кабазитакселем. Наиболее часто встречающимися неблагоприятными реакциями, приводящими к прекращению лечения кабазитакселем, была нейтропения.

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

Очень часто ($\geq 1/10$)

- анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор
- дисгевзия
- слабость, 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

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- 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 области малого таза
- грипп, герпес зостер, инфекция верхних дыхательных путей, кандидоз
- инфекция мочевых путей, цистит, целлюлит
- сепсис, септический шок
- фебрильная нейтропения
- обезвоживание, гипокалиемия, гипергликемия
- тревожность, спутанность сознания
- сухость кожи, эритема
- отёк, в том числе периферический, воспаление слизистой оболочки
- боль, в том числе в грудной клетке
- чувство дискомфорта, озноб, снижение массы тела
- повышение уровня трансаминаз, повышенный уровень аспартат-аминотрансферазы

Описание некоторых нежелательных реакций

Нейтропения и связанные с ней клинические проявления

Частота возникновения нейтропении степени тяжести ≥ 3 согласно лабораторным данным составляла 81,7%. Частота возникновения нежелательных реакций, клинической и фебрильной нейтропении степени тяжести ≥ 3 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.

Нарушения функции сердца и аритмии

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Нежелательные реакции всех степеней тяжести в форме нарушений сердечной деятельности чаще встречались при использовании кабазитаксела:

- частота возникновения сердечных аритмий ≥ 3 степени тяжести составляла 1,6%

- частота возникновения тахикардии составляла 1,6%, ни один из случаев не имел степень тяжести ≥ 3

- частота возникновения фибрилляции предсердий составляла 1,1%. Случаи сердечной недостаточности чаще встречались в группе, получавшей кабазитаксел, частота возникновения составила 0,5% (у 2 пациентов). Один больной из группы кабазитаксела скончался от сердечной недостаточности, летальность фибрилляции желудочков составила 0,3%, остановка сердца произошла у двух пациентов - 0,5%. По мнению исследователя, ни один из случаев не был связан с применением кабазитаксела.

Гематурия

Частота возникновения гематурии всех степеней тяжести у пациентов составила 20,8% при дозировке 25 мг/м² в исследовании EFC11785 (см. Раздел 5.1). Отягощающие причины, такие как прогрессирование заболевания, применение технических средств в лечении, инфекции или прием антикоагулянтов/НПВП/ аспирин, были выявлены почти в двух третях случаев.

Другие патологические изменения лабораторных показателей

Частота анемии степени тяжести ≥ 3 , повышение активности АСТ, АЛТ и концентрации билирубина, подтвержденное лабораторными анализами, составила, соответственно, 10,5%, 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.

Нарушения со стороны органов дыхания

Сообщалось о случаях интерстициальной пневмонии/пневмонита и интерстициального заболевания легких, иногда с летальным исходом, с неизвестной частотой (невозможно установить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

О цистите, вызванном местной воспалительной реакцией в ранее облученной области, в том числе о геморрагическом цистите сообщалось не часто.

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Другие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

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

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

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.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

и/или

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Н.Назарбаев 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com,

info.KZ@emailph4.aventis.com

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

1,5 мл концентрата содержат

активное вещество - кабазитаксела ацетоновый сольват 60.00 мг,

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

Растворитель: спирт этиловый 96%, вода для инъекций.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Концентрат - прозрачная маслянистая жидкость от желтого до коричневатожелтого цвета.

Растворитель - прозрачная бесцветная жидкость, практически без механических примесей.

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.

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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.

Срок хранения

3 года

После вскрытия

Флаконы с концентратом и растворителем нужно использовать сразу же после их вскрытия.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30°C.

Не хранить в холодильнике.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

50, Брунингштрассе, Индустрипарк Хехст, D-65926 Франкфурт на Майне, Германия

Телефон: +49 (0) 69 305-807 10

Факс: +49 (0) 69 305-807 10

Адрес электронной почты: info.de@sanofi.com

Держатель регистрационного удостоверения

Санофи-авентис групп

54, Рю Ля Боети, 75008 Париж, Франция

Тел.: +33 (0) 1 53 77 40 00

Факс: +33 (0) 1 53 77 40 00

Адрес электронной почты: info.fr@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

**лекарственных средств от потребителей и ответственная
ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью
лекарственного средства**

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, пр. Н. Назарбаева, 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

Адрес электронной почты: info.KZ@emailph4.aventis.com

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или
уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном
документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N029655

Дата решения: 15.06.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или
уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном
документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе