

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Икземпра, 15 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иксабепилон.

Каждый флакон лиофилизата содержит 15 мг иксабепилона.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 2 мг иксабепилона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: масло касторовое полиоксиэтилированное (макрогола глицерилтрицинолеат), этанол (в составе растворителя) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат

Спрессованная лепешка или фрагменты лепешки от белого до почти белого цвета.

Растворитель

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета с запахом этанола.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии:

- в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами;
- в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Икземпра, при его сочетании с капецитабином, составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели; капецитабин принимают по 1000 мг/м² 2 раза в день (через 30 мин после еды) в течение 2 недель, с последующим 7-дневным перерывом.

При монотерапии рекомендуемая доза препарата Икземпра составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели.

Дозу препарата Икземпра при площади поверхности тела, превышающей 2,2 м², рассчитывают исходя из площади поверхности тела 2,2 м².

Чтобы минимизировать риск развития реакций гиперчувствительности, всем пациентам приблизительно за 1 час до инфузии препарата Икземпра следует провести адекватную премедикацию с использованием:

- блокатора Н₁ - гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин 50 мг внутрь или его эквивалент) и
- блокатора Н₂ - гистаминовых рецепторов (например, ранитидин 150 – 300 мг внутрь или 50 мг внутривенно, или его эквивалент).

При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами Н₁- и Н₂- гистаминовых рецепторов требуется премедикация глюкокортикостероидами (например, дексаметазон 20 мг внутривенно за 30 мин до инфузии препарата Икземпра или внутрь за 60 минут до инфузии препарата Икземпра).

Рекомендации по коррекции дозы препарата.

Коррекция дозы препарата Икземпра при токсических реакциях

Для оценки возможных токсических реакций периодически следует проводить обследование пациентов и лабораторные исследования, в том числе развернутый клинический анализ крови и определение показателей функции печени. При выявлении значимых токсических реакций лечение следует отложить до их уменьшения или купирования. Коррекцию дозы следует проводить в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови (см. таблицу 1). Новый курс лечения следует начинать при абсолютном количестве нейтрофилов не ниже 1500 клеток/мкл, количестве тромбоцитов не ниже 100000 клеток/мкл, при этом негематологические признаки токсичности должны уменьшиться. Если токсические реакции после начального снижения дозы рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20 %.

Таблица 1: Коррекция дозы препарата Икземпра при токсических реакциях

	Предлагаемая коррекция дозы
Негематологические:	
Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20 %
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней	Снизить дозу на 20 %
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью ≥ 7 дней, или инвалидизирующая нейропатия	Прекратить терапию
Любая токсическая реакция 3 степени (тяжелая), помимо нейропатии	Снизить дозу на 20 %
Преходящие артралгия/миалгия и утомляемость 3 степени	Изменения дозы не требуется
Ладонно-подошвенная эритродизэстезия 3 степени	
Любая токсическая реакция 4 степени (инвалидизирующая)	Прекратить терапию
Гематологические:	
Нейтропения < 500 клеток/ мкл в течение ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20 %
Фебрильная нейтропения	Снизить дозу на 20 %
Количество тромбоцитов < 25000/ мкл или количество тромбоцитов < 50000/ мкл с кровотечением	Снизить дозу на 20 %

Одновременно проводимая терапия

Для пациентов, одновременно получающих мощные ингибиторы изофермента СYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, ритонавир, ампренавир, индинавир, нелфинавир, делавирдин, вориконазол), начальная доза иксабепилона составляет 20 мг/м².

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Клинически значимых отличий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено. Изменение дозы препарата при назначении пожилым пациентам не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы при снижении функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При признаках поражения печени риск развития токсических реакций повышается. Дозу при первом курсе лечения следует скорректировать в соответствии со степенью нарушения функции печени (таблицы 2 и 3). Следует соблюдать осторожность при активности сывороточных АСТ или АЛТ в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), поскольку данных касательно терапии у таких пациентов недостаточно.

Таблица 2: Рекомендуемые дозы препарата Икземпра при его сочетании с капецитабином на фоне нарушения функции печени

		Рекомендуемая доза ^a препарата Икземпра (мг/м ²)
Сывороточная концентрация билирубина ^b ≤ 1 × ВГН и		
• Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 × ВГН		40
Сывороточная концентрация билирубина ^b > 1 × ВГН и		
• Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 × ВГН		Противопоказано

^a Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

^b За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера.

Таблица 3: Рекомендуемые дозы препарата Икземпра при монотерапии на фоне нарушения функции печени

Активность трансаминаз		Сывороточная концентрация билирубина ^b	Икземпра (мг/м ²) ^a
Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 х ВГН	и	≤ 1 х ВГН	40
Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 х ВГН - ≤ 10 х ВГН	и	≤ 1,5 х ВГН	32
Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 10 х ВГН	и	> 1,5 х ВГН - ≤ 3 х ВГН	20-30
Сывороточные АСТ и АЛТ > 10 х ВГН	и/или	> 3 х ВГН	Применение не рекомендуется

^a Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

^b За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера.

Способ применения

Инфузионно. Раствор для инфузии должен вводиться в течение 3 часов; введение препарата должно быть завершено не позднее чем через 6 часов после приготовления инфузионного раствора.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним
Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к иксабепилону.
- Выраженная (3-4 степень согласно общепринятым критериям токсичности) гиперчувствительность к маслу касторовому полиоксиэтилированному (макроголу глицерилрицинолеату) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. (в составе растворителя).
- Абсолютное количество нейтрофилов менее 1500 клеток/мкл или тромбоцитов менее 100000 клеток/мкл.
- В комбинации с капецитабином: при активности сывороточных аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы, или при сывороточной концентрации билирубина, превышающей верхнюю границу нормы.
- Беременность и период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- сахарный диабет,
- нейропатия,
- печеночная недостаточность,
- нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Пациентам с гиперчувствительностью в анамнезе к маслу касторовому полиоксиэтилированному (макроголу глицерилрицинолеату) противопоказано лечение препаратом иксабепилон. Всем пациентам до инфузии препаратом Икземпра следует провести премедикацию блокаторами H₁- и H₂- гистаминовых рецепторов и проводить наблюдение для выявления реакций гиперчувствительности (например, гиперемии, высыпаний, одышки, бронхоспазма, снижения артериального давления). В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности, например, требующих лечения, вливание препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию (например, эпинефрином, глюкокортикостероидами). Из 1323 пациентов пролеченных иксабепилоном в рамках клинических исследований только у 9 (1 %) развилась тяжелая реакция гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию). Трем из 9 пациентов было возобновлено лечение иксабепилоном. При развитии реакций гиперчувствительности в рамках одного цикла при последующих циклах следует провести премедикацию, помимо блокаторов H₁- и H₂- гистаминовых рецепторов, глюкокортикостероидами, и рассмотреть возможность увеличения времени инфузии.

Миелосупрессия

Миелосупрессия зависит от дозы и в первую очередь проявляется в виде нейтропении. В клинических исследованиях нейтропения 4 степени (<500 клеток/ мм^3) наблюдалась у 36 % пациентов, получавших лечение препаратом Икземпра в комбинации с капецитабином, и у 23 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Икземпра. Фебрильная нейтропения и нейтропения с инфекцией сообщались у 5 % и 6 % пациентов, получавших лечение препаратом Икземпра в комбинации с капецитабином, соответственно и у 3 % и 5 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Икземпра, соответственно. Смерть, связанная с нейтропенией, наступила у 1,9 % из 414 пациентов с нормальной функцией печени или умеренным ее нарушением, получавших лечение препаратом Икземпра в комбинации с капецитабином. Смерть, связанная с нейтропенией, наступила у 0,4 % из 240 пациентов, получавших монотерапию препаратом Икземпра. Препарат Икземпра нельзя вводить пациентам с уровнем нейтрофилов <1500 клеток/ мм^3 . Для контроля миелосупрессии всем пациентам, получающим препарат Икземпра, рекомендуется проводить частый подсчет количества клеток в периферической крови. Пациентам с тяжелой нейтропенией или тромбоцитопенией в анамнезе следует уменьшить их дозу.

Периферическая нейропатия

Нейропатия, главным образом периферическая сенсорная нейропатия, развивается часто, и обычно бывает легкой и умеренной. При лечении препаратом Икземпра следует проводить наблюдение за развитием симптомов нейропатии, такими, как ощущения жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, дискомфорт, нейропатическая боль. Нейропатия развивается на ранних этапах лечения препаратом иксабепилон. В 75 % случаев впервые возникала или усугублялась уже наблюдаемая периферическая нейропатия уже в течение первых 3 циклов терапии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии может потребоваться снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. При сахарном диабете или уже имеющейся нейропатии риск развития тяжелой нейропатии повышен. При лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность. Предшествующая терапия нейротоксичными химиотерапевтическими препаратами фактором риска не является.

Поражение печени

В исследованиях при раке молочной железы при активности сывороточных АСТ или АЛТ выше $2,5 \times \text{ВГН}$ или билирубина выше $1,5 \times \text{ВГН}$ токсичность препарата Икземпра в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ в качестве монотерапии или в сочетании с капецитабином оказывалась более выраженной, чем при активности сывороточных АСТ или АЛТ $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$ или билирубина $\leq 1,5 \text{ ВГН}$. При монотерапии чаще развивались нейтропения 4 степени, фебрильная нейтропения, другие серьезные нежелательные явления (тромбоцитопения, запор, желудочно-кишечные боли, нарушение опорожнения желудка, стоматит, гипертермия, гипербилирубинемия, обморок). При комбинированной терапии с капецитабином общая частота развития нежелательных явлений 3-4 степени (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, нейтропения, остановка дыхания и сердечной деятельности, абдоминальные боли, диарея, тошнота, эзофагит, рвота, астения, усталость, воспаление слизистых оболочек, инфекции, вызванные нейтропенией, пневмония, инфекции дыхательных путей, сепсис, септический шок, дегидратация, анорексия, гиповолемия, метаболический ацидоз, нарушение функции почек, нарушение функции дыхательной системы), фебрильной нейтропении, серьезных нежелательных явлений (нарушение функции костного мозга, стенокардия, трепетание предсердий, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, желудочковая дисфункция, колит, запор, диспепсия, гастрит, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, стоматит, боли в груди, озноб, боли в груди не сердечно-сосудистого происхождения, гипертермия, острое нарушение функции печени, гиперчувствительность, реакции гиперчувствительности IV типа,

бактериальные инфекции, цистит, инфекционный энтероколит, инфекции, ларингит, затруднение доступа к сосудам при внутривенном введении, снижение количества гранулоцитов, гемоглобина, нейтрофилов, эритроцитов, лейкоцитов в крови, гипокалиемия, гипонатриемия, боли в костях, мышечные спазмы, костно-мышечная боль в груди, миалгия, тризм, нарушение координации, гипестезия, летаргия, невралгия, периферическая нейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, обморок, спутанность сознания, острый отек легких, дисфония, диспноэ, фаринголарингеальные боли, многоформная эритема, ладонно-подошвенная эритродизэстезия, сыпь, снижение артериального давления, гиповолемический шок, тромбоз, васкулит) и случаев смерти, связанных с токсичностью иксабепилона, увеличивалась.

Препарат Икземпра в сочетании с капецитабином не следует назначать при активности сывороточных АСТ или АЛТ выше $2,5 \times \text{ВГН}$ или сывороточной концентрации билирубина выше $1 \times \text{ВГН}$, поскольку при этом увеличиваются риск развития токсических реакций и смертность, связанная с нейтропенией. Следует с осторожностью назначать препарат Икземпра в качестве монотерапии при нарушениях функции печени, и снижать дозу согласно рекомендациям.

Нарушения функции сердца

Частота развития нарушений функции сердца (например, ишемии миокарда и дисфункции желудочков) при совместном приеме иксабепилона и капецитабина была выше (1,9 %), по сравнению с монотерапией капецитабином (0,3 %). Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Икземпра у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. При развитии ишемии миокарда или нарушении функции сердца следует прервать курс лечения препаратом Икземпра или отменить препарат.

Пожилые пациенты

Эффективность и безопасность препарата Икземпра при монотерапии у пациентов старше 65 лет и у более молодых людей одинаковы.

Необходимая эффективность достигалась как у молодых, так и у пожилых пациентов, использовавших препарат Икземпра совместно с капецитабином, однако вероятность развития неблагоприятных побочных реакций 3-4 степени у пожилых пациентов была выше. В связи с этим при комбинированной терапии следует тщательно следить за развитием побочных реакций у пожилых пациентов.

Вспомогательные вещества

Масло касторовое полиоксиэтилированное (макрогола глицерилтрицинолеат)

Может вызывать тяжелые аллергические реакции.

Этанол

Количество спирта в данном лекарственном препарате может негативно влиять на способность управлять транспортом или использовать механизмы. Это связано с тем, что оно может негативно влиять на суждение и скорость реакции.

Дети

Терапевтическая эффективность лекарственного препарата Икземпра у пациентов младше 18 лет не установлена. Профиль безопасности лекарственного препарата Икземпра изучался в исследованиях I и II фазы и соответствует таковому у взрослых пациентов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Капецитабин

У онкологических больных, получавших иксабепилон в сочетании с капецитабином, значения C_{max} и AUC иксабепилона снижались на 19 % и 6 %, капецитабина — на 27 % и 5 %, фторурацила — увеличивались на 1 % и 14 %, соответственно, по сравнению с назначением

иксабепилона или капецитабина по отдельности. Это влияние не признано клинически значимым.

Препараты, которые могут повышать концентрацию иксабепилона в плазме крови

Ингибиторы изофермента P450 (CYP) 3A4, могут замедлять метаболизм иксабепилона и повышать его концентрацию в плазме. При назначении препарата Икземпра с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, ампренавиром, индинавиром, нелфинавиром, делавирдином, вориконазолом) его дозу следует снижать. Грейпфрутовый сок также может повышать концентрацию иксабепилона в плазме и следует его избегать. Фармакокинетические исследования показали, что при необходимости назначения препарата Икземпра с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, дозу иксабепилона следует снизить до 20 мг/м², что позволит поддержать показатели AUC иксабепилона в границы, наблюдаемые при назначении иксабепилона без сопутствующей терапии ингибиторами CYP3A4.

Влияние слабых или умеренных ингибиторов (например, эритромицина, флуконазола, верапамила) на системную концентрацию иксабепилона не изучалось. Поэтому следует соблюдать осторожность при совместном приеме этих препаратов и препарата Икземпра, а также по возможности назначать альтернативные препараты, не являющиеся ингибиторами изофермента CYP3A4.

При совместной терапии ингибиторами изофермента CYP3A4 и препаратом Икземпра следует более тщательно контролировать развитие острых токсических реакций (например, регулярный контроль формулы крови в промежутках между курсами лечения).

Препараты, которые могут снижать концентрацию иксабепилона в плазме

Препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифампицин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного) могут ускорять метаболизм иксабепилона и, тем самым, снижать его концентрацию в плазме крови до субтерапевтических значений. Следовательно, необходимо рассмотреть возможность назначения одновременно с иксабепилоном препаратов, слабо индуцирующих этот изофермент.

По результатам исследования лекарственного взаимодействия иксабепилона и рифампицина можно предложить следующие рекомендации для назначения иксабепилона пациентам, которым также необходима сопутствующая терапия препаратами, обладающими мощным потенциалом индукции CYP3A4: доза иксабепилона может быть поэтапно увеличена с 40 мг/м² до 60 мг/м² в зависимости от переносимости препарата. В случае увеличения дозы до 60 мг/м² длительность внутривенной инфузии также следует увеличить до 4 часов. Введение иксабепилона в дозе 60 мг/м² в течение 4 часов позволит поддержать показатели AUC иксабепилона в границах, наблюдаемых при назначении иксабепилона без сопутствующей терапии индукторами CYP3A4. Однако, клинических данных по применению увеличенной дозы иксабепилона в сочетании с препаратами, обладающими мощным потенциалом индукции CYP3A4, по указанной рекомендации нет. Пациенты, которым доза иксабепилона увеличена до > 40 мг/м², требуют более тщательного наблюдения с целью выявления признаков токсичности препарата. При отмене сопутствующей терапии индукторами CYP3A4, доза иксабепилона должна быть снижена до стандартной дозы.

Влияние препарата Икземпра на другие препараты

Иксабепилон в концентрациях, применяемых в клинической практике, не подавляет изоферменты цитохрома P450, поэтому его влияния на концентрацию других лекарственных средств в плазме не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по адекватным и хорошо контролируемым исследованиям препарата Икземпра у беременных женщин отсутствуют. Согласно результатам доклинических исследований у

животных, препарат обладает эмбриотоксическим действием. При применении препарата Икземпра женщинам следует рекомендовать отказаться от зачатия. Если это лекарство используют во время беременности, или если беременность наступила в период лечения препаратом Икземпра, то пациентка должна быть извещена о потенциальном вреде для плода.
Лактация

Неизвестно, проникает ли иксабепилон в грудное молоко. На основании оценки соотношения пользы/риска для организма пациентки, лечащий врач должен принять решение либо о прекращении терапии, либо о прекращении грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований, изучающих влияние препарата Икземпра на возможность управлять автотранспортом и работать с механизмами, не проводилось.

Учитывая содержание этанола в растворителе, прилагаемом к препарату Икземпра, а также возможность возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, которые могут повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами, следует отказаться от управления автомобилем и другими механизмами во время лечения препаратом.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми (у более 20 % пациентов) нежелательными реакциями при монотерапии препаратом Икземпра были: периферическая сенсорная нейропатия, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея, скелетно-мышечные боли.

У более 20 % пациентов, получавших комбинированную терапию, дополнительно развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор.

Лекарственно индуцированные нарушения системы крови наблюдались у 40 % пациентов и включали нейтропению, лейкопению, анемию и тромбоцитопению.

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные явления при применении препарата Икземпра представлены по частоте их регистрации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Частота нежелательных реакций по системам и органам

Системно-органный класс Категория частоты	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто	Инфекции верхних дыхательных путей
Нечасто	Сепсис, инфекции на фоне нейтропении, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, инфекции
Редко	Инфекции нижних дыхательных путей, энтероколит, бактериальная инфекция, ларингит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
Часто	Фебрильная нейтропения
Редко	Коагулопатия, лимфопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	

Часто	Гиперчувствительность
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Анорексия
Часто	Дегидратация
Нечасто	Гипонатриемия, метаболический ацидоз
Редко	Гипокалиемия, гиповолемия.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Периферическая сенсорная нейропатия, головные боли
Часто	Периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница
Нечасто	Обморок, когнитивные нарушения
Редко	Геморрагический инсульт, нарушения координации движений, сонливость
Частота неизвестна	Синкопальные состояния
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Инфаркт миокарда, дисфункция желудочков, наджелудочковая аритмия
Редко	Ишемия миокарда, стенокардия, кардиомиопатия, мерцательная аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	«Приливы» с ощущением жара
Нечасто	Тромбоз, снижение артериального давления
Редко	Гиповолемический шок, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, васкулит
Частота неизвестна	Тромбоз
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка, кашель
Нечасто	Дыхательная недостаточность, пневмонит, гипоксия
Редко	Острый отек легких, дисфония, боль в области гортани и глотки
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Стоматит/мукозит, диарея, рвота, запор, абдоминальные боли, тошнота
Часто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Нечасто	Кишечная непроходимость, колит, нарушение эвакуации содержимого желудка, эзофагит
Редко	Желудочно-кишечное кровотечение, дисфагия, гастрит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Редко	Острая печеночная недостаточность, желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Алопеция
Часто	Синдром эритродизестезии пальцев рук и ног, кожные высыпания, гиперпигментация кожи, зуд, шелушение кожи, поражение ногтей
Редко	Мультиформная эритема
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Миалгия/артралгия, боли скелетных мышц
Нечасто	Мышечная слабость
Редко	Мышечные спазмы, тризм
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Редко	Почечная недостаточность, нефролитиаз

<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Усталость/астения
Часто	Лихорадка, отек, боли в области грудины, боли, слезотечение
Редко	Озноб
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, поллакиурия
Редко	Снижение почечного клиренса креатинина
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Астения, усталость
Нечасто	Лихорадка, боль в грудной клетке, периферический отек, недомогание, ощущение жара, раздражительность, боль
Редко	Озноб, плохое самочувствие, ксероз кожи
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Снижение массы тела
Нечасто	Повышение активности трансаминаз
Редко	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке

Пострегистрационный опыт применения

Частота неизвестна: местная воспалительная реакция в ранее облученной зоне.

Влияние иксабепилона на QT/QTc интервал

Как часть неконтролируемого открытого исследования однократной дозы у пациентов с раком на поздних стадиях была проведена оценка потенциала иксабепилона удлинять интервал QT. Четырнадцать пациентов получали однократную дозу препарата Икземпра 40 мг/м² внутривенно в течение 3 часов и в течение 24 часов собирали серийные ЭКГ. Максимальное среднее ΔQTcF наблюдалось через 1 час после окончания инфузии и составляло 8 мсек (верхний 95 % ДИ: 12 мс). После введения препарата Икземпра ни один из пациентов не имел интервал QTcF > 450 мс или ΔQTcF > 30 мс. Однако из-за ограничений, накладываемых дизайном исследования, небольшое увеличение интервала QTc при использовании иксабепилона исключить нельзя.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Описаны единичные случаи передозировки препаратом Икземпра. Наблюдаемые при этом побочные реакции включали периферическую нейропатию, усталость, костно-мышечные боли/миалгию и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, анорексия, диарея, абдоминальные боли, стоматит).

Лечение

Антидота при передозировке препаратом нет. Лечение при передозировке должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с клиническими проявлениями и в тщательном наблюдении за пациентом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; другие цитотоксические антибиотики.

Код АТХ: L01DC04.

Механизм действия

Препарат Икземпра (иксабепилон) является представителем нового класса противоопухолевых препаратов – эпотилонов и их аналогов. Природные эпотилоны выделены из миксобактерии *Sorangium cellulosum*. Эпотилоны обладают способностью стабилизировать динамику микротрубочек, что приводит к блокаде митоза опухолевых клеток, и, в конечном счете, к их апоптозу и гибели. Механизм связывания природных эпотилонов и их аналогов с тубулином отличается от такового у других веществ, стабилизирующих микротрубочки. Иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В, 16-членного поликетидного макролида, в котором лактон заменен на химически модифицированный лактам, что позволило повысить его стабильность, степень связывания с белками и противоопухолевое действие.

Иксабепилон обладает низкой чувствительностью ко многим факторам опухолевой устойчивости, в том числе к таким переносчикам как протеин множественной лекарственной устойчивости (MRP-1) и Р-гликопротеин (Р-гр), участвующим в формировании врожденной и приобретенной устойчивости к действию противоопухолевых средств. Связываясь с тубулином, иксабепилон активно ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ β -тубулина, в том числе β III-изоформ тубулина, избыточную экспрессию которого связывают с развитием устойчивости к таксанам.

Фармакодинамические эффекты

В условиях *in vivo* иксабепилон активен на различных моделях опухоли человека, включая устойчивые к действию противоопухолевых средств типы опухоли, вызывающие избыточную экспрессию Р-гр, MRP-1, β III-изоформ тубулина, либо индуцируемыми мутациями тубулина. Иксабепилон проявляет активность на моделях опухолей, устойчивых к действию различных препаратов, в том числе таксанов, антрациклинов и алкалоидов барвинка. В сочетании с капецитабином в условиях *in vivo* наблюдается синергизм противоопухолевой активности обоих препаратов. Помимо непосредственного противоопухолевого действия, иксабепилон обладает антиангиогенным эффектом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При назначении препарата Икземпра в виде монотерапии в дозе 40 мг/м² значение C_{max} (максимальная концентрация иксабепилона в плазме) было 252 нг/мл (коэффициент вариации CV 56 %) и значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») – 2143 нг×ч/мл (CV 48 %). Обычно указанная величина C_{max} достигалась по окончании 3-часовой внутривенной инфузии. При внутривенном введении препарата в диапазоне доз от 15 до 57 мг/м² фармакокинетика иксабепилона является линейной.

Распределение

Объем распределения превышает 1000 л, что свидетельствует об активной абсорбции и связывания иксабепилона тканями. In vitro связывание иксабепилона с белками сыворотки человека составляет 67–77 %; соотношение концентраций в крови/плазме составляет 0,65/0,85 в диапазоне концентраций в крови от 50 до 5 000 нг/мл.

Биотрансформация

Интенсивно метаболизируется в печени, in vitro - при помощи изофермента CYP3A4 с образованием более 30 метаболитов, выводящихся с мочой и калом. Исследования in vitro цитотоксичности метаболитов иксабепилона, образованных в микросомах печени человека, показало, что они не обладали цитотоксической активностью против клеточных линий опухолей человека.

Элиминация

Период полувыведения иксабепилона при его введении в дозе 40 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии составляет около 52 часов. Выводится преимущественно в виде метаболитов. Примерно 86 % введенной дозы выводится в течение 7 дней через кишечник (65 % дозы) и почками (21 % дозы), в том числе в неизмененном виде примерно 1,6 % и 5,6 % соответственно. При рекомендованном режиме дозирования (внутривенные инфузии каждые 3 недели) аккумулялирования в плазме не ожидается.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Контролируемых фармакокинетических исследований иксабепилона не проводилось у пациентов с почечной недостаточностью. Фармакокинетика иксабепилона при его назначении в комбинации с капецитабином не оценивалась у пациентов с рассчитанным клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Фармакокинетика иксабепилона в виде монотерапии не изучалась у пациентов с уровнем креатинина, 1,5 превышающем верхнюю границу нормы. В популяционном фармакокинетическом исследовании иксабепилона в режиме монотерапии у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) изменений фармакокинетики иксабепилона не выявлено.

Пациенты с нарушением функции печени

Показатель площади под кривой «концентрация-время» увеличивался на 22 % у пациентов с сывороточной концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы не более чем в 1-1,5 раза и у пациентов с повышенным уровнем АСТ и с сывороточной концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы менее чем в 1,5 раза, на 30 % у пациентов с сывороточной концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы от 1,5 до 3 раз, и на 81 % - при сывороточной концентрации билирубина, в три раза превышающей верхнюю границу нормы.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Различий фармакокинетических параметров у пациентов пожилого и молодого возраста не выявлено.

Дети

Фармакокинетика у пациентов младше 18 лет изучалась в рамках открытого клинического исследования, фазы I, с целью определения дозы и изучения безопасности иксабепилона у 19 детей с распространенными или рефрактерными солидными опухолями и у двух педиатрических пациентов с острыми лейкозами. В данном исследовании иксабепилон назначался в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа в течение 1-5 дней 21-дневного цикла в одной из 5 доз от 3 до 10 мг/м². Возраст 12 из 21 пациента составил от 2 до 12 лет, а девяти из 21 пациента – от 13 до 18 лет. Максимальная переносимая доза составила 8 мг/м² при в/в введении ежедневно в течение 5 последовательных дней в начале каждого 21-дневного цикла. Фармакокинетика иксабепилона была охарактеризована с помощью популяционного фармакокинетического анализа данных, полученных у 16 пациентов со средним возрастом 12 лет (2-18 лет). Фармакокинетические параметры иксабепилона, собранные у этой группы педиатрических больных, сравнивали с соответствующими данными 130 взрослых пациентов, участвующих в клиническом исследовании иксабепилона, назначаемой в аналогичном режиме дозирования. Медиана клиренса иксабепилона, нормализованного по площади поверхности тела, у детей и подростков (17 л/ч/м²) не отличался от медианы клиренса у взрослых пациентов (20 л/ч/м²).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ллиофилизат

Отсутствуют

Растворитель

Масло касторовое полиоксиэтилированное (макрогола глицерилтриценолеат)

Этанол

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Восстановленный раствор стабилен в течение 1 часа при хранении во флаконе (не в шприце) при комнатной температуре и комнатном освещении.

После разбавления

Раствор для инфузий стабилен в течение 6 часов при хранении при комнатной температуре и освещении.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 мг лиофилизата во флакон бесцветного стекла тип I, укупоренный бромбутиловой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой.

По 8,0 мл растворителя для Икземпра во флакон бесцветного стекла тип I, укупоренный бромбутиловой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой.

В картонный поддон помещают 1 флакон с лиофилизатом, 1 флакон с растворителем.

Поддон с флаконами вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами следует соблюдать осторожность при приготовлении и введении раствора иксабепилона!

Указанные действия должны проводиться специально обученным персоналом с использованием защитных перчаток в специально отведенном для этих целей помещении в асептических условиях!

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Растворение препарата:

Флаконы с лиофилизатом и растворителем вынимают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре (20 - 25 °C) около 30 мин. Вначале во флаконе с растворителем может наблюдаться выпадение осадка, который растворяется при достижении комнатной температуры.

В асептических условиях с помощью шприца соответствующего размера медленно вводят растворитель во флакон с лиофилизатом.

Содержимое флакона с дозировкой 15 мг восстанавливают с помощью 8 мл растворителя. Осторожно взбалтывают флакон до полного растворения содержимого флакона. После растворения концентрация иксабепилона в растворе составляет 2 мг/мл.

Приготовление раствора для инфузий:

Перед введением пациенту восстановленный раствор должен быть разведен соответствующим инфузионным раствором. Для этой цели разрешено использовать следующие инфузионные растворы, которые должны иметь pH от 6,0 до 9,0:

- Раствор Рингера лактата
- Раствор Рингера ацетата
- 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций (При использовании 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций его pH следует довести до pH 6,0 – 9,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 2 мл 8,4 % раствора или 4 мл 4,2 % раствора натрия гидрокарбоната на 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона).

При приготовлении раствора для инфузий следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат]. Итоговая концентрация раствора для инфузий препарата Икземпра должна составлять от 0,2 мг/мл до 0,6 мг/мл.

Для расчета итоговой концентрации раствора для инфузий используйте следующие формулы:

- Общий объем инфузии = мл восстановленного раствора препарата + мл инфузионного раствора

- Итоговая концентрация раствора для инфузий = доза иксабепилона (мг) / общий объем инфузии (мл)

Необходимое количество восстановленного раствора с концентрацией 2 мг/мл извлекают из флакона с помощью шприца, переносят во флакон с соответствующим количеством инфузионного раствора и тщательно перемешивают, вращая емкость. Для введения следует использовать инфузионные системы, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат], с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрон.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки
Р-Фарм ЮС Оперейтин ЭЛЭЛСИ, США
3120 Принстон Пайк, офис 301, Лоуренс, Нью-Джерси, США
R-Pharm US Operating LLC, USA
3120 Princeton Pike, Suite 301, Lawrence, New Jersey, USA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корп. 1
Тел.: +7 (495) 956-79-37,
Факс: +7 (495) 956-79-38
E-mail: info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Икземпра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>