

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Кабазитаксел-Келун-Казфарм, 40 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: кабазитаксел.

Каждый мл концентрата содержит 40 мг кабазитаксела.

Каждый флакон с 1,5 мл концентрата содержит 60 мг кабазитаксела.

Каждый мл раствора после первоначального разведения всем растворителем содержит 10 мг кабазитаксела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол 96% (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Концентрат

Прозрачная маслянистая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Кабазитаксел-Келун-Казфарм показан к применению у взрослых мужчин, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном), для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Применение препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм должно проводиться только в специализированных онкологических отделениях под наблюдением врача, имеющего специальную подготовку по проведению противоопухолевой химиотерапии. В отделении должны быть необходимые условия и медикаменты для оказания помощи при возникновении реакций гиперчувствительности, таких как снижение артериального давления (АД) и бронхоспазм (см. раздел 4.4).

Премедикация

Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм проводится премедикация следующими вводимыми внутривенно лекарственными препаратами:

- антигистаминные препараты (дексхлорфенирамин 5 мг или дифенгидрамин 25 мг или аналогичный препарат в эквивалентных дозах);
- глюкокортикостероиды (дексаметазон 8 мг или эквивалентные дозы другого глюкокортикостероида);
- блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидин или аналогичный препарат в эквивалентных дозах).

Рекомендуется профилактическое применение противорвотных средств внутрь или при необходимости внутривенно.

#### Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм составляет 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела, которая вводится путем однократной внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом.

#### *Коррекция вводимой дозы*

Рекомендуемые изменения вводимой дозы из-за развития неблагоприятных реакций у пациентов, получающих лечение кабазитакселом:

| Неблагоприятные реакции                                                                                                                                                                     | Изменение вводимой дозы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Длительная (более 1 недели) нейтропения $\geq 3$ степени тяжести, несмотря на применение соответствующего лечения, включая введение Г-КСФ (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). | Отсрочка следующего цикла лечения до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до более 1500 клеток/мм <sup>3</sup> , затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела до 20 мг/м <sup>2</sup> 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 более 1500 клеток/мм <sup>3</sup> , затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела до 20 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела. |
| Диарея $\geq 3$ степени тяжести или упорно продолжающаяся диарея, несмотря на проведение                                                                                                    | Отсрочка следующего цикла лечения до уменьшения или разрешения диареи, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| соответствующей терапии и восполнение потерь жидкости и электролитов. | площади поверхности тела до 20 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела.                                                                                                           |
| Периферическая нейропатия $\geq 2$ степени тяжести.                   | Отсрочка лечения до уменьшения симптомов, затем снижение дозы в последующих циклах с 25 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела до 20 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела. |

Если у пациента при введении препарата в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела продолжают возникать любые из указанных выше реакций, то рекомендуется снизить дозу препарата до 15 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела или прекратить лечение препаратом Кабазитаксел-Келун-Казфарм. Данные о применении препарата в дозе менее 20 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела ограничены.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Не требуется специальной коррекции режима дозирования при применении препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм у пациентов пожилого возраста (см. разделы 4.4 и 5.2).

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Препарат Кабазитаксел-Келун-Казфарм, в основном, метаболизируется печенью.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин сыворотки крови  $> 1$  и  $\leq 1,5$  х ВГН (верхней границы нормы) или АСТ (аспартатаминотрансферазы) сыворотки крови  $> 1,5$  х ВГН) дозу кабазитаксела следует снизить до 20 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела, при этом требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние пациентов и проводить мониторинг нежелательных реакций (см. разделы 4.4 и 5.2).

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (общий билирубин  $> 1,5$  и  $\leq 3$  х ВГН) максимальная переносимая доза кабазитаксела составляет 15 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Если предусмотрено лечение пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, доза кабазитаксела не должна превышать 15 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Однако имеются ограниченные данные об эффективности этой дозы (см. раздел 4.4).

Препарат Кабазитаксел-Келун-Казфарм противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин сыворотки крови  $> 3$  х ВГН) (см. разделы 4.3, 4.4, 5.2).

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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 (клиренс креатинина  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), в связи с ограниченными данными, лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном медицинском контроле во время лечения (см. раздел 5.2).

#### *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 (см. разделы 4.5 и 5.2). Однако, если пациенту необходимо одновременное применение кабазитаксела и сильных ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кабазитаксела на 25%.

#### Дети

##### *Дети и подростки до 18 лет*

Безопасность и эффективность препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Внутривенная инфузия.

*Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним*

Информация о работе с цитостатическими препаратами приведена в разделе 6.6. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к кабазитакселу или другим таксанам, к полисорбату 80 или к любому другому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Количество нейтрофилов в периферической крови менее 1500/мм<sup>3</sup>;
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (общий билирубин сыворотки крови  $> 3$  x ВГН);
- Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами (см. раздел 4.5).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### Угнетение костномозгового кроветворения

При применении кабазитаксела угнетение костномозгового кроветворения проявляется в виде нейтропении, анемии, тромбоцитопении, или возможно развитие панцитопении (см. ниже дополнительную информацию).

### 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 лечение кабазитакселом, можно с профилактической целью вводить Г-КСФ.

Следует рассмотреть вопрос о первичной профилактике нейтропении с помощью Г-КСФ у пациентов с высокими факторами риска возникновения нейтропении, которые увеличивают вероятность развития осложнений от 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 нежелательной реакцией (НР) при применении кабазитаксела (см. раздел 4.8). Требуется еженедельный контроль количества форменных элементов крови (полный общий анализ крови) во время первого цикла (цикл 1) лечения и затем перед каждым следующим циклом лечения для того, чтобы при необходимости уменьшить дозу препарата в следующем цикле (см. раздел 4.2).

При развитии фебрильной нейтропении или продолжительной нейтропении, несмотря на проводимое соответствующее лечение, лечение кабазитакселом может быть продолжено только после повышения количества нейтрофилов в периферической крови до  $\geq 1500/\text{мм}^3$  (см. раздел 4.3).

### Реакции гиперчувствительности

Все пациенты перед введением кабазитаксела должны получать премедикацию (см. раздел 4.2).

Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет развития реакций гиперчувствительности, особенно во время первой и второй внутривенной инфузии кабазитаксела. Реакции гиперчувствительности могут развиваться в течение первых минут после начала внутривенной инфузии кабазитаксела, поэтому необходимо иметь все необходимое оборудование и лекарственные препараты для оказания неотложной помощи при снижении АД или развитии бронхоспазма. Могут развиваться тяжелые реакции, такие

как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности требуется немедленное прекращение внутривенной инфузии кабазитаксела и проведение необходимого лечения. Пациентам, имевшим в анамнезе тяжелую реакцию гиперчувствительности, нельзя проводить повторное введение кабазитаксела (см. раздел 4.3).

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

Если у пациентов после введения кабазитаксела развивается диарея, им следует проводить лечение обычно применяемыми противодиарейными препаратами. Следует принимать соответствующие меры по восстановлению потерь жидкости и определению и коррекции электролитного состава сыворотки крови, особенно концентрации ионов калия. Диарея чаще может развиваться у пациентов, которым ранее была проведена лучевая терапия абдоминально-тазовой области. Обезвоживание чаще развивается у пациентов 65 лет и старше. При развитии диареи  $\geq 3$  степени тяжести может потребоваться отсрочка следующего цикла лечения или уменьшение дозы (см. раздел 4.2). При возникновении у пациента тошноты и рвоты, возможно применение противорвотных средств.

#### Риск развития серьезных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта

Сообщалось о развитии желудочно-кишечных кровотечений и перфорации, кишечной непроходимости, колита, в том числе и с летальным исходом у пациентов, получающих лечение кабазитакселом (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность у пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных осложнений, а именно у пациентов с нейтропенией, пожилого возраста, одновременно принимающих НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), получающих антиагрегантную терапию или прямые/непрямые антикоагулянты, а также у пациентов с ранее проведенной лучевой терапией тазовой области, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как язвенные поражения желудочно-кишечного тракта 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 развития должно немедленно проводиться их лечение. Может потребоваться отсрочка лечения кабазитакселом или прекращение лечения им.

#### Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших лечение кабазитакселом, наблюдались случаи периферической нейропатии, периферической сенсорной нейропатии (парестезия, дизестезия) и

периферической моторной нейропатии. Пациентам, получающим лечение кабазитакселом, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего лечащего врача о развившихся у них симптомах нейропатии, таких как боль, чувство жжения, покалывание, онемение или повышенная утомляемость. Врач должен оценивать наличие или усиление симптомов нейропатии перед каждым циклом лечения. Введение кабазитаксела должно быть отложено до уменьшения симптомов. При персистирующей периферической нейропатии  $\geq 2$  степени тяжести доза кабазитаксела должна быть снижена с  $25 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела до  $20 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела (см. раздел 4.2).

#### Риск развития почечной недостаточности

Сообщалось о нарушениях функции почек в сочетании с сепсисом, тяжелым обезвоживанием вследствие диареи и рвоты и обструктивной уropатией. Наблюдалось развитие почечной недостаточности, включая случаи с летальным исходом. Следует принимать соответствующие меры для выявления причины развития почечной недостаточности и проводить интенсивную терапию пациентов с развивающейся почечной недостаточностью. Следует мониторировать функцию почек.

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

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 15 \text{ мл/мин}$ ). В связи с состоянием пациентов и ограниченными данными лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном медицинском контроле во время лечения (см. разделы 4.2 и 5.2).

#### Риск развития цистита вследствие феномена возврата лучевой реакции

У пациентов, получавших ранее лучевую терапию в области таза, и схему лечения, содержащую доцетаксел, сообщалось о развитии цистита вследствие феномена возврата лучевой реакции в ранее облученной области. 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 тахикардии и мерцательной аритмии (см. раздел 4.8).

#### Риск развития нарушений со стороны дыхательной системы

Сообщалось о случаях развития интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, в том числе 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. Польза от возобновления терапии кабазитакселом должна быть тщательно оценена.

#### Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) могут быть более предрасположены к некоторым нежелательным реакциям, включая нейтропению и фебрильную нейтропению (см. раздел 4.8).

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени (см. раздел 5.2).

Препарат Кабазитаксел-Келун-Казфарм противопоказан у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин  $> 3 \times \text{ВГН}$ ) (см. разделы 4.3 и 5.2).

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин сыворотки крови  $> 1$  и  $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$  или АСТ  $> 1,5 \times \text{ВГН}$ ) и средней степени тяжести (общий билирубин  $> 1,5$  до  $\leq 3 \times \text{ВГН}$ ) следует уменьшить дозу кабазитаксела (см. раздел 4.2 и 5.2). При этом требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние пациентов и проводить мониторинг нежелательных реакций.

#### Анемия

У пациентов, получающих лечение кабазитакселом, сообщалось о развитии анемии (см. раздел 4.8). Показатели гемоглобина и гематокрита должны быть проверены до начала терапии кабазитакселом, и 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 содержания гемоглобина в периферической крови.

#### Лекарственное взаимодействие

Одновременное применение сильных ингибиторов и индукторов изоферментов подсемейства CYP3A с кабазитакселом следует избегать, так как они могут,

соответственно, увеличивать или уменьшать плазменную концентрацию кабазитаксела (см. раздел 4.2 и 4.5).

#### Вспомогательные вещества

В состав прилагаемого растворителя входит 573,3 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).

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Ингибиторы изоферментов подсемейства CYP3A

Метаболизм кабазитаксела изменяется при одновременном применении веществ, известных как сильные ингибиторы изоферментов подсемейства CYP3A (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол).

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A. Если нельзя избежать одновременного применения кабазитаксела и сильного ингибитора изоферментов подсемейства CYP3A, следует рассмотреть вопрос о тщательном наблюдении за пациентом и снижении дозы кабазитаксела (см. разделы 4.2 и 4.4).

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

#### Индукторы изоферментов подсемейства CYP3A

Метаболизм кабазитаксела изменяется при одновременном применении веществ, известных как сильные индукторы изоферментов подсемейства CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал).

Следует избегать одновременного применения сильных индукторов изоферментов подсемейства CYP3A, так как они могут уменьшить системную экспозицию кабазитаксела (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Зверобой продырявленный

Пациенты, получающие лечение кабазитакселом, должны воздерживаться от приема препаратов травы зверобоя продырявленного (так как он также является индуктором изофермента CYP3A).

#### Субстраты транспортного полипептида органических анионов (OATP1B1)

*In vitro* кабазитаксел также продемонстрировал способность ингибировать OATP1B1. Риск взаимодействия с субстратами OATP1B1 (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), валсартаном, репаглинидом) является возможным во время

проведения внутривенной инфузии продолжительностью 1 час и до 20 минут после ее окончания. В это время возможно увеличение системной экспозиции субстратов ОАТР1В1, поэтому следует принимать их за 12 часов до введения кабазитаксела и через, как минимум, 3 часа после введения кабазитаксела.

#### Преднизолон

Преднизолон, принимаемый по 10 мг ежедневно, не оказывает влияния на фармакокинетику кабазитаксела.

#### Варфарин

Кабазитаксел не ингибирует *in vitro* главный путь биотрансформации варфарина в 7-гидроксиварфарин, который осуществляется с помощью изофермента CYP2C9. Поэтому не ожидается какого-либо фармакокинетического взаимодействия кабазитаксела и варфарина *in vivo*.

#### Вакцинации

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.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

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

#### Лактация

Доклинические исследования показали, что кабазитаксел и его метаболиты выделяются в грудное молоко. Нельзя исключить наличие риска для грудного ребенка. Кабазитаксел не следует применять 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 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, которым планируется лечение кабазитакселом, рекомендуется провести криоконсервацию спермы перед началом лечения.

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

Исходя из профиля безопасности кабазитаксела, он может оказывать умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами или пользоваться другими механизмами, так как может вызывать повышенную утомляемость и головокружение. Пациентам следует рекомендовать во время лечения воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Безопасность кабазитаксела в комбинации с преднизолоном оценивалась у 371 пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медиана полученных пациентами циклов кабазитаксела составляла 6 циклов.

Очень часто встречающимися ( $\geq 1/10$ ) нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести были 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, алопеция.

Часто встречающимися ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ) НР  $\geq 3$  степени тяжести при применении кабазитаксела были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения.

Прекращение лечения вследствие развития НР имело место у 18,3% пациентов, получавших лечение кабазитакселом. Наиболее часто встречающимися НР, приводящими к прекращению лечения кабазитакселом, были нейтропения и почечная недостаточность. Наиболее частыми НР, приводящими к смерти у пациентов, получавших лечение кабазитакселом, были инфекции. Большинство нежелательных реакций в виде развития фатальных инфекций возникало после однократного введения кабазитаксела.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены НР, разделенные по системно-органным классам согласно классификации Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Тяжесть НР классифицировалась в соответствии с Общепринятыми терминологическими критериями для НР (CTCAE 4.0) (степень тяжести  $\geq 3$  —  $G \geq 3$ ).

Классификация частоты возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы по частоте встречаемости НР, последние даны в порядке уменьшения их серьезности.

|                                                           |                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                 |                                                                                                                                   |
| Часто:                                                    | септический шок (все случаи $\geq 3$ степени тяжести)                                                                             |
|                                                           | сепсис (все случаи $\geq 3$ степени тяжести)                                                                                      |
|                                                           | воспаление подкожно-жировой клетчатки                                                                                             |
|                                                           | инфекции мочевыводящих путей всех степеней тяжести                                                                                |
|                                                           | грипп                                                                                                                             |
|                                                           | цистит                                                                                                                            |
|                                                           | инфекции верхних дыхательных путей                                                                                                |
|                                                           | инфекции, вызванные <i>Varicella zoster</i> (герпес зостер)                                                                       |
|                                                           | кандидоз                                                                                                                          |
| Нечасто:                                                  | воспаление подкожно-жировой клетчатки $\geq 3$ степени тяжести                                                                    |
|                                                           | цистит $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                   |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> |                                                                                                                                   |
| Очень часто:                                              | нейтропения всех степеней тяжести, включая нейтропению с клиническими проявлениями $\geq 3$ степени тяжести*                      |
|                                                           | анемия всех степеней тяжести                                                                                                      |
|                                                           | лейкопения всех степеней тяжести                                                                                                  |
|                                                           | тромбоцитопения                                                                                                                   |
| Часто:                                                    | фебрильная нейтропения, все случаи $\geq 3$ степени тяжести                                                                       |
|                                                           | тромбоцитопения $\geq 3$ степени тяжести                                                                                          |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>              |                                                                                                                                   |
| Часто:                                                    | реакции гиперчувствительности, в том числе и тяжелые реакции, такие как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм. |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>                    |                                                                                                                                   |
| Очень часто:                                              | анорексия                                                                                                                         |
| Часто:                                                    | обезвоживание всех степеней тяжести                                                                                               |
|                                                           | гипергликемия                                                                                                                     |

|                                                                                        |                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        | гипокалиемия                                                                                                                             |
| Нечасто:                                                                               | анорексия $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                       |
|                                                                                        | гипергликемия $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                   |
|                                                                                        | гипокалиемия $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                    |
| <i>Психические нарушения</i>                                                           |                                                                                                                                          |
| Часто:                                                                                 | беспокойство                                                                                                                             |
|                                                                                        | спутанность сознания                                                                                                                     |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                            |                                                                                                                                          |
| 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 $\geq 3$ степени тяжести                                                                                       |
|                                                                                        | периферическая сенсорная нейропатия $\geq 3$ степени тяжести                                                                             |
|                                                                                        | летаргия $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                        |
|                                                                                        | ишиас $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                           |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>                                              |                                                                                                                                          |
| Часто:                                                                                 | конъюнктивит                                                                                                                             |
|                                                                                        | усиленное слезоотделение                                                                                                                 |
| <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>                                   |                                                                                                                                          |
| Часто:                                                                                 | звон в ушах                                                                                                                              |
|                                                                                        | вертиго (чувство отклонения или кружения собственного тела или окружающих предметов)                                                     |
| <i>Нарушения со стороны сердца*</i>                                                    |                                                                                                                                          |
| Часто:                                                                                 | Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий), тахикардия (ни одного случая тахикардии $\geq 3$ степени тяжести)                         |
| Нечасто:                                                                               | Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) $\geq 3$ степени тяжести                                                                   |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                    |                                                                                                                                          |
| Часто:                                                                                 | снижение АД                                                                                                                              |
|                                                                                        | повышение АД                                                                                                                             |
|                                                                                        | тромбоз глубоких вен всех степеней тяжести                                                                                               |
|                                                                                        | ортостатическая гипотония                                                                                                                |
|                                                                                        | «приливы» крови к коже лица с чувством жара                                                                                              |
|                                                                                        | гиперемия (покраснение кожи)                                                                                                             |
| Нечасто:                                                                               | снижение АД $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                     |
|                                                                                        | повышение АД $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                    |
|                                                                                        | ортостатическая гипотония $\geq 3$ степени тяжести                                                                                       |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*</i> |                                                                                                                                          |
| Очень часто:                                                                           | одышка                                                                                                                                   |
|                                                                                        | кашель                                                                                                                                   |
| Часто:                                                                                 | одышка $\geq 3$ степеней тяжести                                                                                                         |
|                                                                                        | боль в ротовой полости и глотке                                                                                                          |
|                                                                                        | пневмония всех степени тяжести                                                                                                           |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                                    |                                                                                                                                          |
| Очень часто:                                                                           | диарея                                                                                                                                   |
|                                                                                        | тошнота                                                                                                                                  |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | рвота                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                        | запор                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                        | абдоминальные боли                                                                                                                                                                                             |
| Часто:                                                                 | диарея $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                                |
|                                                                        | тошнота $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                               |
|                                                                        | рвота $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                                 |
|                                                                        | запор $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                                 |
|                                                                        | абдоминальные боли $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                    |
|                                                                        | диспепсия                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                        | боли в эпигастральной области                                                                                                                                                                                  |
|                                                                        | геморрой                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                        | гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь                                                                                                                                                                         |
|                                                                        | кровотечение из прямой кишки                                                                                                                                                                                   |
|                                                                        | сухость слизистой оболочки полости рта                                                                                                                                                                         |
|                                                                        | вздутие живота                                                                                                                                                                                                 |
| Нечасто:                                                               | кровотечение из прямой кишки $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                          |
|                                                                        | сухость слизистой оболочки полости рта $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                |
|                                                                        | вздутие живота $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                        |
| Частота неизвестна:                                                    | сообщалось о развитии колита, энтероколита, гастрита, нейтропенического энтероколита, желудочно-кишечного кровотечения и перфорации желудочно-кишечного тракта, кишечной непроходимости и кишечной обструкции. |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                    |                                                                                                                                                                                                                |
| Очень часто:                                                           | алопеция                                                                                                                                                                                                       |
| Часто:                                                                 | сухость кожи                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                        | эритема                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> |                                                                                                                                                                                                                |
| Очень часто:                                                           | боли в позвоночнике                                                                                                                                                                                            |
|                                                                        | артралгия                                                                                                                                                                                                      |
| Часто:                                                                 | боли в позвоночнике $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                   |
|                                                                        | артралгия $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                             |
|                                                                        | боли в конечностях всех степеней тяжести                                                                                                                                                                       |
|                                                                        | мышечные спазмы                                                                                                                                                                                                |
|                                                                        | миалгия                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                        | мышечно-скелетные боли в области грудной клетки                                                                                                                                                                |
|                                                                        | боли по боковым поверхностям туловища                                                                                                                                                                          |
| Нечасто:                                                               | миалгия $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                               |
|                                                                        | мышечно-скелетные боли в области грудной клетки $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                       |
|                                                                        | боли по боковым поверхностям туловища $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                 |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>                |                                                                                                                                                                                                                |
| Очень часто:                                                           | гематурия всех степеней тяжести*                                                                                                                                                                               |
| Часто:                                                                 | острая почечная недостаточность всех степеней тяжести                                                                                                                                                          |
|                                                                        | почечная недостаточность всех степеней тяжести                                                                                                                                                                 |
|                                                                        | дизурия                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                        | почечная колика                                                                                                                                                                                                |
|                                                                        | гематурия $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                             |
|                                                                        | поллакиурия                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                        | гидронефроз                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                        | задержка мочи                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                        | недержание мочи                                                                                                                                                                                                |

|                                                                     |                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | обструкция мочеточников всех степеней тяжести                        |
| Нечасто:                                                            | почечная колика $\geq 3$ степени тяжести                             |
|                                                                     | поллакиурия $\geq 3$ степени тяжести                                 |
|                                                                     | гидронефроз $\geq 3$ степени тяжести                                 |
|                                                                     | задержка мочи $\geq 3$ степени тяжести                               |
| <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i> |                                                                      |
| Часто:                                                              | боли в области малого таза                                           |
| Нечасто:                                                            | боли в области малого таза $\geq 3$ степени тяжести                  |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                   |                                                                      |
| Очень часто:                                                        | повышенная утомляемость                                              |
|                                                                     | астения                                                              |
|                                                                     | пирексия (повышенная температура тела)                               |
| Часто:                                                              | повышенная утомляемость $\geq 3$ степени тяжести                     |
|                                                                     | астения $\geq 3$ степени тяжести                                     |
|                                                                     | пирексия $\geq 3$ степени тяжести                                    |
|                                                                     | периферические отеки                                                 |
|                                                                     | воспаление слизистых оболочек                                        |
|                                                                     | боли всех степеней тяжести                                           |
|                                                                     | боли в грудной клетке                                                |
|                                                                     | отеки                                                                |
|                                                                     | озноб                                                                |
|                                                                     | недомогание                                                          |
| Нечасто:                                                            | периферические отеки $\geq 3$ степени тяжести                        |
|                                                                     | воспаление слизистых оболочек $\geq 3$ степени тяжести               |
|                                                                     | боли в грудной клетке $\geq 3$ степени тяжести                       |
|                                                                     | отеки $\geq 3$ степени тяжести                                       |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>                       |                                                                      |
| Часто:                                                              | снижение массы тела                                                  |
|                                                                     | увеличение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы) в сыворотке крови |
| Нечасто:                                                            | увеличение сывороточной концентрации билирубина                      |
|                                                                     | увеличение активности АСТ в сыворотке крови                          |

\* см. описание отдельных нежелательных реакций

#### Пострегистрационные данные

##### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Нечасто: цистит, развившийся вследствие феномена возврата лучевой реакции в ранее облученной области.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Нейтропения*

Нейтропенические осложнения включали 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 (см. разделы 4.2 и 4.4).

##### *Нарушение со стороны сердца*

При приеме кабазитаксела наблюдались случаи развития сердечной недостаточности (у двух пациентов). Один пациент в группе кабазитаксела умер от сердечной недостаточности. Наблюдались летальные фибрилляции желудков у 1 пациента и остановка сердца у 2 пациентов. Однако ни один из этих случаев не был расценен исследователями, как связанный с применением кабазитаксела.

#### *Нарушения со стороны дыхательной системы*

Отмечались случаи развития интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, в том числе с летальным исходом.

#### *Гематурия*

В 2/3 случаев определялись отягощающие факторы, такие как прогрессирование заболевания, инструментальные вмешательства, сопутствующие инфекции, одновременный прием антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Из 371 пациента, получавшего лечение кабазитакселом в исследовании по лечению рака предстательной железы, 240 пациентов были в возрасте 65 лет и старше, из них 70 пациентов — старше 75-летнего возраста.

Следующие НР встречались на  $\geq 5\%$  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 и обезвоживание.

Частота следующих НР  $\geq 3$  степени тяжести была выше у пациентов  $\geq 65$ -летнего возраста по сравнению с пациентами более молодого возраста: нейтропения по результатам лабораторных анализов, нейтропения с клиническими проявлениями и фебрильная нейтропения (см. раздел 4.2 и 4.4).

Из 595 пациентов, получавших лечение кабазитакселом в исследовании EFC11785 по лечению рака предстательной железы, 420 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Следующие НР встречались на  $\geq 5\%$  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.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 Союза.

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, строение 1

Телефон: +7 (495) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: [info@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:info@roszdravnadzor.gov.ru), [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Ожидаемые симптомы передозировки: усиление дозозависимых нежелательных реакций, таких как симптомы подавления костномозгового кроветворения и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

##### Лечение

Отсутствует известный антидот кабазитаксела. В случае передозировки пациент должен быть помещен в специализированное отделение под тщательное медицинское наблюдение. После того, как станет известно о передозировке, пациенты должны как можно скорее начать получать Г-КСФ. Также следует проводить симптоматическое лечение.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

##### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; таксаны.

Код АТХ: L01CD04

##### Механизм действия

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.

### Фармакодинамические эффекты

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.

### **5.2. Фармакокинетические свойства**

Популяционный анализ фармакокинетических показателей проводился у пациентов с местно-распределенными солидными опухолями, метастатическим раком молочной железы и метастатическим раком предстательной железы. Эти пациенты получали кабазитаксел в диапазоне доз 10 — 30 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела еженедельно или каждые 3 недели.

#### Абсорбция

После однократной внутривенной инфузии кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела у пациентов с метастатическим раком предстательной железы максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) кабазитаксела в плазме крови достигалась к концу однократной инфузии ( $T_{\max}$ ), среднее значение  $C_{\max}$  составляло 226 нг/мл. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) составляло 991 нг·ч/мл.

У пациентов с местно-распространенными солидными опухолями не наблюдалось больших отклонений в дозопропорциональности концентраций кабазитаксела в плазме крови в диапазоне доз 10 — 30 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела.

#### Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) составлял 4870 л (2640 л/м<sup>2</sup> для пациентов с медианой площади поверхности тела, составляющей 1,84 м<sup>2</sup>).

*In vitro* связь кабазитаксела с человеческими сывороточными белками составляла 89 — 92% и была не насыщаемой до концентрации 50000 нг/мл, которая превышает  $C_{\max}$ , наблюдавшуюся при клиническом применении препарата. Кабазитаксел, главным образом, связывается с сывороточным альбумином (82,0%) и липопротеинами (87,9% для липопротеинов высокой плотности, 69,8% для липопротеинов низкой плотности и 55,8% для липопротеинов очень низкой плотности). *In vitro* в человеческой крови соотношение концентрации в крови и концентрации в плазме крови находится в диапазоне 0,90 — 0,99, что указывает на одинаковое распределение кабазитаксела в крови и плазме крови.

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

### Биотрансформация

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени ( $\geq 95\%$ ), главным образом, с помощью 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-деметиляции). Концентрация в плазме крови главного из этих метаболитов составляет 5% от концентрации в плазме крови неизмененного кабазитаксела. Около 20 метаболитов кабазитаксела выводятся с мочой и 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 подсемейства 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 однократной внутривенной инфузии в дозе  $25 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела) не изменял плазменных концентраций 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 плазменные концентрации кабазитаксела в плазме крови, так как кабазитаксел в основном метаболизируется с помощью изоферментов подсемейства CYP3A.

Преднизолон, принимаемый в дозе 10 мг/сутки, 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 ОАТР1В1 (эстрадиол-17 $\beta$ -глюкуронид) в концентрациях, только в 5 раз превышающих наблюдаемые в клинических условиях. Поэтому в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела риск взаимодействия кабазитаксела *in vivo* с субстратами MRP, OCT1, PgP, BCRP и ОАТР1В3 маловероятен. Риск взаимодействия кабазитаксела с транспортером ОАТР1В1 возможен, в особенности, во время проведения внутривенной инфузии (1 ч) и до 20 мин после окончания инфузии (см. раздел 4.5).

#### Элиминация

После однократной внутривенной инфузии [<sup>14</sup>C]-кабазитаксела (меченого радиоизотопом кабазитаксела) в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела у онкологических пациентов приблизительно 80% введенной дозы выводится в течение двух 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 (26,4 л/ч·м<sup>2</sup> площади поверхности тела у пациентов с медианой площади поверхности тела 1,84 м<sup>2</sup>), и длительный период полувыведения, составляющий 95 ч.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

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

##### *Печеночная недостаточность*

Кабазитаксел выводится из организма в основном путем печеночного метаболизма.

Печеночная недостаточность легкой (общий билирубин сыворотки крови > 1 и  $\leq$  1,5 x ВГН или АСТ сыворотки крови > 1,5 x ВГН) или средней (общий билирубин > 1,5 и  $\leq$  3,0 x ВГН) степени тяжести не оказывала влияния на фармакокинетику кабазитаксела у пациентов в специальном исследовании. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (общий билирубин > 3 x ВГН), наблюдалось снижение клиренса кабазитаксела на 39%, что указывает на влияние тяжелой степени печеночной недостаточности на фармакокинетику кабазитаксела.

##### *Почечная недостаточность*

Кабазитаксел незначительно выводится почками (2,3% от дозы).

Популяционный фармакокинетический анализ, проведенный по данным 170 пациентов, в составе которых было 59 пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести

(клиренс креатинина 50 — 80 мл/мин) и 14 пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30 — 50 мл/мин) показал, что почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести не оказывают 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 кабазитакселем в виде внутривенной инфузии в дозе до 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. В исследовании было два пациента с клиренсом креатинина < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Следовательно, имеются ограниченные данные о применении кабазитаксела у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Результаты исследования фармакокинетики и безопасности кабазитаксела на 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 с помощью изоферментов подсемейства CYP3A.

Курсовой прием кетоконазола (400 мг два раза в сутки), сильного ингибитора изоферментов подсемейства CYP3A, приводил к уменьшению клиренса на 20% с соответствующим увеличением AUC на 25%.

Одновременное применение апрепитанта, умеренного ингибитора изоферментов подсемейства CYP3A, не оказывало эффекта на клиренс и системную экспозицию кабазитаксела.

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

#### Дети

Безопасность и эффективность кабазитаксела у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Концентрат

— полисорбат 80;

— лимонная кислота безводная.

#### Растворитель

— этанол 96%;

— вода для инъекций.

#### **6.2. Несовместимость**

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

Препарат Кабазитаксел-Келун-Казфарм не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами и растворами, за исключением 5% раствора декстрозы и 0,9% раствора натрия хлорида.

Не использовать инфузионные контейнеры из поливинилхлорида (ПВХ) или инфузионные наборы из полиуретана для приготовления и введения инфузионного раствора.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

##### Невскрытый флакон концентрата и растворителя

2 года.

##### Условия хранения после вскрытия

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

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1,5 мл концентрата во флакон из бесцветного стекла типа I, с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 4,5 мл растворителя во флакон из бесцветного стекла типа I, с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 1 флакону концентрата и растворителя вместе с листком-вкладышем на русском языке вкладывают в картонную пачку.

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

Во время внутривенного введения инфузионного раствора кабазитаксела используйте вставленный в систему для внутривенных инфузий фильтр с номинальным диаметром пор 0,22 мкм.

Препарат Кабазитаксел-Келун-Казфарм, концентрат для приготовления раствора для инфузий, перед добавлением в инфузионный раствор следует всегда разводить всем содержимым прилагаемого растворителя.

Препарат Кабазитаксел-Келун-Казфарм 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 внутривенных инфузий из полиуретана для приготовления и введения инфузионного раствора кабазитаксела.

#### Приготовление раствора для инфузий и обращение с препаратом

Внимательно прочитайте всю нижеследующую информацию по подготовке препарата для внутривенного введения перед его смешиванием и разведением.

Каждый флакон с концентратом содержит 60 мг препарата Кабазитаксела-Келун-Казфарм в 1,5 мл (номинальный объем).

Каждый флакон с растворителем содержит 4,5 мл (номинальный объем).

#### *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 Кабазитаксел-Келун-Казфарм, 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 Кабазитаксел-Келун-Казфарм всем содержимым входящего в состав упаковки флакона с растворителем, премикс будет содержать раствор препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм с концентрацией 10 мг/мл.

Концентрат препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм нуждается в двух разведениях перед введением. Следуйте инструкциям по приготовлению раствора, представленным ниже.

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

*Этап №1. Первоначальное разведение концентрата для приготовления раствора для инфузий прилагаемым растворителем*

— Осмотрите флакон с концентратом Кабазитаксела-Келун-Казфарм и прилагаемый к нему растворитель. Раствор концентрата должен быть прозрачным.

— Извлеките всё содержимое прилагаемого растворителя с помощью шприца, немного наклонив флакон, и введите его в соответствующий флакон концентрата Кабазитаксела-Келун-Казфарм. Для максимального уменьшения пенообразования при введении растворителя через иглу во флакон с концентратом направляйте иглу на внутреннюю стенку флакона и вводите растворитель медленно.

— Удалите шприц и иглу и перемешайте содержимое флакона приблизительно в течение 45 секунд, осторожно несколько раз переворачивая флакон, до получения прозрачного и гомогенного (однородного) раствора.

— Оставьте этот раствор постоять приблизительно 5 минут, затем убедитесь, что раствор гомогенен и прозрачен. 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 (см. этап 2).

#### *Этап № 2. Приготовление раствора для инфузий*

Извлеките необходимое количество первоначально разведенного препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм (раствор с концентрацией 10 мг/мл кабазитаксела) с помощью градуированного шприца (из-за возможности содержания во флаконе пены вводите иглу шприца во время извлечения раствора в середину пробки флакона) и введите его в стерильный контейнер (кроме контейнера из ПВХ) с инфузионным раствором (5% раствор декстрозы или 0,9% раствор натрия хлорида). Концентрация инфузионного раствора кабазитаксела должна быть от 0,10 мг/мл до 0,26 мг/мл.

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

Извлеките шприц и перемешайте 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, его следует утилизировать в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

Инфузионный раствор Кабазитаксел-Келун-Казфарм должен вводиться сразу же после приготовления.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами

Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами, следует соблюдать осторожность и использовать перчатки при работе с препаратом Кабазитаксел-Келун-Казфарм и при приготовлении его инфузионного раствора.

Если раствор препарата Кабазитаксел-Келун-Казфарм на любом этапе работы с ним попал на кожу, следует немедленно и тщательно промыть участок кожи водой с мылом, а если — на слизистую оболочку, то одной водой.

Работать с препаратом Кабазитаксел-Келун-Казфарм должен только персонал, владеющий навыками обращения с цитотоксическими препаратами.

Беременные женщины не должны работать с этим препаратом.

#### Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

*Республика Казахстан*

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, 1147

Телефон: 8 (727) 312-14-01

Электронная почта: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Республика Казахстан*

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, 1147

Телефон: 8 (727) 312-14-01

Электронная почта: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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