

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кабазитаксел-Ника, 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 концентратом содержит 60 мг кабазитаксела.

1 мл раствора после первоначального разведения прилагаемым растворителем содержит 10 мг кабазитаксела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол (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 желтого до коричневатого-желтого цвета.

#### Растворитель

Прозрачный бесцветный раствор.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Кабазитаксел-Ника показан к применению у взрослых для терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном).

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата Кабазитаксел-Ника 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.

#### Премедикация

Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед

введением препарата Кабазитаксел-Ника 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

Рекомендованная доза препарата Кабазитаксел-Ника составляет  $25 \text{ мг/м}^2$  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 Кабазитаксел-Ника.

#### *Коррекция вводимой дозы*

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

| Неблагоприятные реакции                                                                                                                                        | Изменение вводимой дозы                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Длительная (более 1 недели) нейтропения $\geq 3$ степени тяжести, несмотря на применение соответствующего лечения, включая введение Г-КСФ.                     | Отсрочка следующего цикла лечения до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до более $1500 \text{ клеток/мм}^3$ , затем снижение дозы в последующих циклах с $25 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела до $20 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела.                                                     |
| Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция.                                                                                                          | Отсрочка следующего цикла лечения до уменьшения или разрешения фебрильной нейтропии и до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до более $1500 \text{ клеток/мм}^3$ , затем снижение дозы в последующих циклах с $25 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела до $20 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела. |
| Диарея $\geq 3$ степени тяжести или упорно продолжающаяся диарея, несмотря на проведение соответствующей терапии и восполнение потерь жидкости и электролитов. | Отсрочка следующего цикла лечения до уменьшения или разрешения диареи, затем снижение дозы в последующих циклах с $25 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела до $20 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела.                                                                                                                      |

| Неблагоприятные реакции                             | Изменение вводимой дозы                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Периферическая нейропатия $\geq 2$ степени тяжести. | Отсрочка лечения до уменьшения симптомов, затем снижение дозы в последующих циклах с $25 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела до $20 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела. |

Если у пациента при введении препарата в дозе  $20 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела продолжают возникать любые из указанных выше реакций, то рекомендуется снизить дозу препарата Кабазитаксел-Ника до  $15 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела или прекратить лечение препаратом Кабазитаксел-Ника. Данные о применении препарата в дозе менее  $20 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела ограничены.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

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

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Препарат Кабазитаксел-Ника, в основном, метаболизируется печенью.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин сыворотки крови  $>1$  до  $<1,5 \times \text{ВГН}$  или АСТ  $> 1,5 \times \text{ВГН}$ ) дозу кабазитаксела следует снизить до  $20 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела, при этом требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние и проводить мониторинг побочных реакций (см. разделы 5.2, 4.4).

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (общий билирубин  $>1,5$  до  $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$ ) максимальная переносимая доза кабазитаксела составляет  $15 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела. Если предусмотрено лечение пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, доза кабазитаксела не должна превышать  $15 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела. Однако имеются ограничения данные об эффективности этой дозы (см. разделы 4.4).

Препарат Кабазитаксел-Ника противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин  $>3 \times \text{ВГН}$ ) (см. разделы 5.2, 4.3, 4.4.).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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  $<15 \text{ мл/мин}$ ), в связи с их состоянием и ограниченными данными, лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном

медицинском контроле во время лечения (см. разделы 5.2, 4.4.).

### Одновременное применение кабазитаксела с индукторами и ингибиторами изоферментов подсемейства CYP3A

Следует избегать одновременного применения лекарственных средств, которые являются сильными индукторами изоферментов CYP3A или сильными ингибиторами изоферментов подсемейства CYP3A (см. разделы 5.2 и 4.5.) Однако, если пациенту необходимо одновременное применение кабазитаксела и сильных ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кабазитаксела на 25% (см. разделы 5.2, и 4.5)

### Дети

Безопасность и эффективность препарата Кабазитаксел-Ника у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.1, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

### Способ применения

Внутривенная инфузия.

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

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

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

Препарат Кабазитаксел-Ника 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.

Инструкцию по приготовлению раствора для инфузий и обращению с препаратом см. в разделе 6.6

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к кабазитакселу или другим таксанам, полисорбату 80 или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Количество нейтрофилов в периферической крови менее  $1500/\text{мм}^3$ .

- Печеночная недостаточность тяжелой степени (общий билирубин  $>3 \times \text{ВГН}$ ).
- 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 в подразделах «Нейтропения» и «Анемия»).

##### 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 получать 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 препарата Кабазитаксел-Ника 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, 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 приеме НПВП, получающих антиагрегатную терапию или прямые или непрямые антикоагулянты, а также у пациентов с ранее проведенной лучевой терапии 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 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела до 20 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела (см. раздел 4.2).

#### Риск развития почечной недостаточности

Сообщалось о нарушениях функции почек в сочетании с сепсисом, тяжелым обезвоживанием вследствие диареи, рвоты, и обструктивной уropатией. Наблюдалось развитие почечной недостаточности, включая случаи со смертельным 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  $< 15$  мл/мин) (в связи с их состоянием и ограниченными данными, лечение следует проводить с осторожностью и при тщательном медицинском контроле во время лечения) (см. разделы 5.2, 4.2).

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

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 и интерстициальной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8).

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 предрасположены к некоторым НР, включая нейтропению и фебрильную нейтропению (см. раздел 4.8).

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени (см. раздел 5.2). Кабазитаксел 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  $> 1 - \leq 1,5 \times \text{ВГН}$  или АСТ  $> 1,5 \text{ ВГН}$ ) и средней степени тяжести (общий билирубин  $> 1,5$  до  $\leq 3 \times \text{ВГН}$ ) следует уменьшить дозу кабазитаксела (см. разделы 4.2 и 5.2). При этом требуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать состояние пациентов и проводить мониторинг нежелательных реакций.

#### Анемия

У пациентов, получавших лечение кабазитакселом, сообщалось о развитии анемии (см. раздел 4.8). Показатели гемоглобина и гематокрита должны быть проверены до начала терапии кабазитакселом, а также, если у пациентов отмечаются симптомы или признаки анемии или кровопотери. Рекомендуется с осторожностью применять кабазитаксел у пациентов с содержанием гемоглобина в периферической крови  $< 10 \text{ г/дл}$ . Следует проводить советуемые 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. разделы 4.2 и 4.5).

#### Вспомогательные вещества



В состав прилагаемого растворителя входит 573,3 мг этанола, что необходимо 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 подсемейства изофермента 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 необходимо рассмотреть вопрос о тщательном наблюдении за пациентом и снижении дозы кабазитаксела (см. разделы 4.2 и 5.2).

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

##### Индукторы изоферментов подсемейства CYP3A

Метаболизм кабазитаксела изменяется при одновременном применении веществ, известных как сильные индукторы изоферментов подсемейства CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, 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 CYP3A4).

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

*In vitro* кабазитаксел также продемонстрировал способность ингибировать OATP1B1. Риск взаимодействия с субстратами OATP1B1 (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы [статины], валсартаном, репаглинидом) является возможным во время проведения внутривенной инфузии (1 ч) и до 20 минут после ее окончания, и в это время возможно увеличение системной экспозиции субстратов OATP1B1. Рекомендуется соблюдение следующих временных интервалов при одновременном применении субстратов OATP1B: принимать их за 12 ч до введения кабазитаксела и через, как минимум, 3 ч 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 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 летальных 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**

#### Контрацепция у мужчин и женщин

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.

#### Беременность и лактация

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.

#### Фертильность

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, препарат может оказывать умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами или пользоваться другими механизмами, так как может вызывать повышенную утомляемость и головокружение. При появлении подобных нежелательных реакций во время лечения пациентам следует

рекомендовать 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/преднизоном оценивалось у 371 пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медиана полученных пациентами циклов кабазитаксела составляла 6 циклов.

Очень частые ( $\geq 10\%$ ) 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, алоpecia. Часто встречающимися ( $\geq 5\%$ ) 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 кабазитаксел. Наиболее часто встречающимися НР, приводящими к прекращению лечения кабазитакселем, была нейтропения и почечная недостаточность.

Наиболее частыми НР, приводящими к смерти у пациентов, получавших лечение кабазитакселем, были инфекции. Большинство побочных 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  $\geq 3 = G \geq 3$ ).

Использовалась классификация частоты возникновения НР Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ ); неизвестная частота (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

| Системно-органный класс                                   | Категория частоты | Нежелательная реакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                 | Часто             | Септический шок (все случаи $\geq 3$ степени тяжести); сепсис (все случаи $\geq 3$ степени); 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 $>3$ степени тяжести; анемия всех степеней тяжести; лейкопения всех степеней тяжести; тромбоцитопения.                                                                                                                                             |
|                                                           | часто             | фебрильная нейтропения, все случаи $\geq 3$ степени тяжести.<br>Нейтропенические осложнения включали нейтропеническую инфекцию, нейтропенический сепсис и септический шок, которые в некоторых случаях приводили к смертельному исходу.<br>Было показано, что применение Г-КСФ уменьшает частоту возникновения и тяжесть нейтропении. |
| <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 $> 3$ 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)                                                                                                                                                                                                                                     |

| Системно-органный класс                                                        | Категория частоты  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Часто              | мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий), тахикардия (ни одного случая тахикардии $\geq 3$ степени тяжести).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                | Нечасто            | мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) $\geq 3$ степени тяжести.<br>При приеме кабазитаксела наблюдались случаи развития сердечной недостаточности (у двух пациентов). Один пациент в группе кабазитаксела умер от сердечной недостаточности. Наблюдались летальные фибрилляции желудочков у 1 пациента и остановка сердца у 2 пациентов. Однако ни один из этих случаев не был расценен исследователями, как связанный с применением кабазитаксела. |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень часто        | одышка, кашель.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                | Часто              | одышка $\geq 3$ степени тяжести, боль в ротовой полости и глотке, пневмония всех степеней тяжести.<br>Отмечались случаи развития интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, в том числе с летальным исходом.                                                                                                                                                                         |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | 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                                                                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Очень часто        | алопеция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                | Часто              | сухость кожи, эритема.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Системно-органный класс                                         | Категория частоты |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | 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                                                     |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | Очень часто       | гематурия всех степеней тяжести (в 2/3 случаев определялись отягощающие факторы, такие как прогрессирование заболевания, инструментальные вмешательства, сопутствующие инфекции, одновременный прием антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты). |
|                                                                 | 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, цистит, развившийся вследствие феномена возврата лучевой реакции в ранее облученной области*                                       |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез    | часто             | боли в области малого таза                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                 | Нечасто           | боли в области малого таза $\geq 3$ степени тяжести                                                                                                                                                                                                                                              |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Очень часто       | повышенная утомляемость, астения, пирексия                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                 | 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.                                                                                                           |
| Лабораторные и инструментальные данные                          | Часто             | снижение массы тела, увеличение активности АЛТ в сыворотке крови.                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                 | Нечасто           | увеличение сывороточной концентрации билирубина, увеличение активности АСТ в сыворотке крови.                                                                                                                                                                                                    |

*\*Пострегистрационные данные*

Прочие особые популяции

*Пациенты пожилого возраста*



Из 371 пациента, получавших 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.

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 предполагаемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работником 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 (Росздравнадзор)

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

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

Адрес электронной почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Интернет-сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Ожидаемые осложнения передозировки: усиление неблагоприятных побочных реакций, таких как 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 другое симптоматическое лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: L01CD04.

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Кабазитаксел является противоопухолевым средством, которое действует путем разрушения клеточной сети микротрубочек. Кабазитаксел связывается с тубулином и способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки.

Кабазитаксел продемонстрировал широкий спектр противоопухолевой активности в отношении поздних стадий опухолей человека, ксенотрансплантированных мышам. Кабазитаксел активен в отношении чувствительных к доцетакселу опухолей. Кроме этого, кабазитаксел показал активность в отношении опухолевых моделей, нечувствительных к химиотерапии, включая доцетаксел.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Взрослые пациенты*

Эффективность и безопасность кабазитаксела в комбинации с преднизолоном или преднизонам были оценены в рандомизированном открытом международном многоцентровом исследовании III фазы (исследование EFC6193) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших режимы химиотерапии, включавших доцетаксел.

Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость (ОВ).

Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемую как время от рандомизации до прогрессирования опухоли, биохимического прогрессирования (по уровню простат-специфического антигена [ПСА]), прогрессии боли или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше, частоту ответа опухоли по критериям RECIST (Tumor Response Rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), прогрессию по уровню ПСА (определяемую как  $\geq 25\%$  увеличение или  $> 50\%$  увеличение уровня ПСА у пациентов, не отвечающих и отвечающих на терапию, соответственно), ответ по уровню ПСА (снижение концентрации ПСА в сыворотке крови

как минимум на 50%), прогрессию боли (оценивалась с помощью шкалы интенсивности боли (Present Pain Intensity [PPI]) из опросника McGill-Melzack и анальгетической шкалы (Analgesic Score [AS]) и ответ в отношении интенсивности боли (определяемый как снижение в 2 раза по сравнению с базовой медианой значения PPI при отсутствии возрастания баллов по AS, или уменьшением  $\geq 50\%$  в использовании анальгетиков по сравнению с исходным средним значением по шкале AS без одновременного усиления интенсивности боли).

В общей сложности 755 пациентов были рандомизированы для получения терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела внутривенно каждые 3 недели в течение максимум 10 циклов в комбинации с преднизолоном или преднизоном в дозе 10 мг/сутки ежедневно (количество пациентов 378) или митоксантроном в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели с преднизолоном или преднизоном в дозе 10 мг внутрь ежедневно (количество пациентов 377).

В это исследование включались пациенты старше 18 лет с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с измеряемыми очагами по критериям RECIST или с неизмеряемыми очагами, но с возрастающим уровнем ПСА или с появлением новых очагов, и с состоянием функциональной активности пациента по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group - Западная Кооперативная Онкологическая группа) от 0 до 2. В исследование включались только пациенты с количеством нейтрофилов  $> 1500/\text{мм}^3$ , тромбоцитов  $> 100000/\text{мм}^3$ , концентрациями гемоглобина  $> 10$  г/дл, креатинина  $< 1,5 \times \text{ВГН}$  (верхняя граница нормы), общего билирубина  $< 1 \times \text{ВГН}$ , АСТ/ГПТС  $< 1,5 \text{ ВГН}$  и АЛТ/ГПТС  $< 1,5 \text{ ВГН}$ .

Пациенты с указаниями в анамнезе на застойную сердечную недостаточность или инфаркт миокарда в течение последних 6-ти месяцев или пациенты с неконтролируемыми нарушениями сердечного ритма, стенокардией и/или артериальной гипертензией в исследование не включались.

Демографические характеристики, включая расовую принадлежность, и состояние функциональной активности по шкале ECOG (0-2) были сбалансированы между группами лечения. В группе кабазитаксела средний возраст пациентов составил 68 лет (46-92 года), а распределение по расовой принадлежности было: 83,9 % - европеоиды, 6,9 % - монголоиды, 5,3% - негроиды и 4% - другие расы.

Медиана числа циклов составляла 6 циклов в группе кабазитаксела и 4 цикла - в группе митоксантрона. Количество пациентов, получивших запланированные 10 циклов терапии составило 29,4% в группе кабазитаксела и 13,5% - в группе митоксантрона.

Общая выживаемость была более продолжительной в группе кабазитаксела, риск смерти снизился на 30% в группе кабазитаксела по сравнению с группой митоксантрона

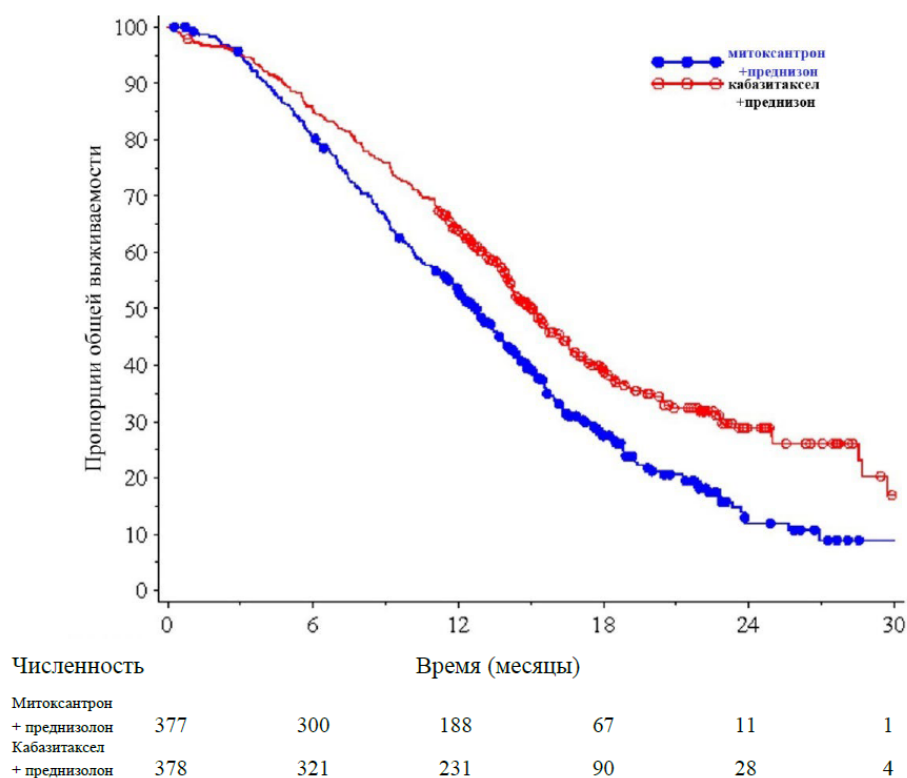
[отношение рисков = 0,70, 95 % ДИ (0,59-0,83)] (см. Таблица 1 и Рисунок 1).

Таблица 1. Эффективность кабазитаксела в исследовании EFC6193 при лечении пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

|                                             | Кабазитаксел +<br>преднизолон n=378 | Митоксантрон +<br>преднизолон n=377 |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Общая выживаемость                          |                                     |                                     |
| Число пациентов с летальными исходами (%)   | 234 (61,9%)                         | 279 (74%)                           |
| Медиана выживаемости (95% ДИ)               | 15,1 (14,1-16,3)                    | 12,7 (11,6-13,7)                    |
| Отношение рисков (ОР) <sup>1</sup> (95% ДИ) | 0,70 (0,59-0,83)                    |                                     |
| p-значение                                  | < 0,0001                            |                                     |

<sup>1</sup>ОР оценивалось с использованием Сох-модели; отношение рисков менее чем 1 свидетельствует в пользу кабазитаксела

Рисунок 1. Кривые общей выживаемости Каплан-Мейера (исследование EFC6193)



Выживаемость без прогрессирования в группе кабазитаксела по сравнению с группой митоксантрона составила 2,8 (2,4-3,0) месяца против 1,4 (1,4-1,7), соответственно, ОР (95 % ДИ) 0,74 (0,64 - 0,86),  $p < 0,0001$ .

Частота ответа опухоли в группе кабазитаксела была достоверно выше и составила 14,4% (95 % ДИ: 9,6-19,3) против 4,4 % (95 % ДИ: 1,6-7,2) в группе пациентов, получавших терапию митоксантроном,  $p=0,0005$ .

Преимущество кабазитаксела было продемонстрировано в отношении вторичных конечных точек, оцененных по изменению уровня ПСА. Медиана прогрессирования по

уровню ПСА составила 6,4 месяцев (95 % ДИ: 5,1-7,3) для пациентов в группе кабазитаксела по сравнению с 3,1 месяцами ((95 % ДИ: 2,2-4,4) в группе митоксантрона, ОР 0,75 месяцев (95 % ДИ 0,63-0,90),  $p=0,0010$ . Ответ в отношении уровня ПСА был отмечен у 39,2 % пациентов в группе кабазитаксела (95 % ДИ): 33,9-44,5) против 17,8 % у пациентов в группе митоксантрона (95 % ДИ: 13,7-22,0),  $p=0,0002$ .

Митоксантрон показан для терапии пациентов с гормонорезистентным раком предстательной железы с болевым синдромом. Не было отмечено статистически значимых различий в обеих группах в отношении прогрессии боли или частоты ответа в отношении уровня боли.

В многоцентровом многонациональном рандомизированном открытом исследовании дизайна «non-inferiority» III фазы (исследование EFC11785) 1200 пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию, содержащую доцетаксел, были рандомизированы на 2 группы: терапия кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> (n=602) или в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> (n=598). Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость (ОВ). Исследование достигло первичной конечной точки, продемонстрировав не меньшую эффективность кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с дозой 25 мг/м<sup>2</sup> (см. Таблицу 2). Частота ответа по ПСА была статистически достоверно выше в группе кабазитаксела 25 мг/м<sup>2</sup> (42,9%) по сравнению с группой 20 мг/м<sup>2</sup> (29,5%),  $p < 0,001$ . В группе кабазитаксела 20 мг/м<sup>2</sup> риск прогрессирования по ПСА был статистически достоверно выше, чем в группе пациентов с дозой 25 мг/м<sup>2</sup> (ОР 1,195; 95 % ДИ: 1,025-1,393). Статистически достоверного различия между группами сравнения в отношении других вторичных конечных точек отмечено не было (выживаемость без прогрессирования, ответ опухоли и ответ в отношении боли, прогрессия опухоли и боли, 4 подкатегории функциональной оценки противоопухолевой терапии предстательной железы (FACT-P)).

Таблица 2. Общая выживаемость в исследовании EFC11785 в группе кабазитаксела 25 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с группой кабазитаксела 20 мг/м<sup>2</sup>

|                               | Кабази20 + П (n=598) | Кабази25+ П (n=602) |
|-------------------------------|----------------------|---------------------|
| Общая выживаемость            |                      |                     |
| Случаи смерти, n (%)          | 497 (83,1 %)         | 501 (83,2 %)        |
| Медиана ОВ (95 % ДИ) (месяцы) | 13,4 (12,19-14,88)   | 14,5 (13,47-15,28)  |
| Отношение рисков <sup>a</sup> |                      |                     |
| против Кабази25+ П            | 1,024                | -                   |
| 1-сторонний 98,89 % UCI       | 1,184                | -                   |
| 1-сторонний 95 % LCI          | 0,922                | -                   |

Кабази20 = кабазитаксел 20 мг/м<sup>2</sup>, Кабази25 = кабазитаксел 25 мг/м<sup>2</sup>, П = преднизолон/преднизон, ДИ =

доверительный интервал, LCI = нижняя граница доверительного интервала, UCI = верхняя граница доверительного интервала, ОВ – общая выживаемость.

а - Отношение рисков оценивалось с использованием Cox Proportional Hazard model.

Соотношение  $< 1$  указывает на меньший риск в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с дозой 25 мг/м<sup>2</sup>.

Исследование EFC11785 показало лучший профиль безопасности у кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>. Профиль безопасности кабазитаксела 25 мг/м<sup>2</sup>, наблюдавшийся в этом исследовании был количественно и качественно схож с профилем безопасности, наблюдавшемся в исследовании EFC6193. Медиана количества курсов терапии кабазитакселом пациентов в группе 20 мг/м<sup>2</sup> составила 6 курсов (медиана длительности терапии - 18 недель), в то время как медиана терапии в группе 25 мг/м<sup>2</sup> - 7 циклов (медиана длительности терапии - 21 неделя). В группе кабазитаксела 25 мг/м<sup>2</sup> у 128 пациентов (21,5%) доза лекарственного препарата была снижена с 25 до 20 мг/м<sup>2</sup>, у 19 пациентов (3,2%) доза кабазитаксела снижена с 20 до 15 мг/м<sup>2</sup> и у 1 пациента (0,2%) доза лекарственного препарата была снижена с 15 до 12 мг/м<sup>2</sup>. В группе кабазитаксела 20 мг/м<sup>2</sup> у 58 пациентов (10,0 %) доза была снижена с 20 до 15 мг/м<sup>2</sup> и у 9 пациентов (1,6%) с 15 до 12 мг/м<sup>2</sup>. Все нежелательные реакции любой степени тяжести с частотой более 10% отмечались чаще у пациентов, получавших 25 мг/м<sup>2</sup>, чем у пациентов, получавших 20 мг/м<sup>2</sup>: диарея (39,8% против 30,7%), тошнота (32,1% против 24,5 %), слабость (27,1% против 24,7%), гематурия (20,8% против 14,1%), астения (19,7% против 15,3%), пониженный аппетит (18,5 % против 13,1%), рвота (18,2% против 14,5%), запор (18,0% против 17,6 %), боль в спине (13,9 % против 11,0 %), клиническая нейтропения (10,9% против 3,1 %), инфекция мочевыводящих путей (10,8% против 6,9%), периферическая сенсорная нейропатия (10,6 % против 6,6%) и дисгевзия (10,6% против 7,1%). Нежелательные реакции со степенью тяжести  $\geq 3$  с частотой больше 5% наблюдались только у пациентов, получавших дозу 25 мг/м<sup>2</sup>: клиническая нейтропения (9,6% при 25 мг/м<sup>2</sup> против 2,4 % при 20 мг/м<sup>2</sup>) и фебрильная нейтропения (9,2 % при 25 мг/м<sup>2</sup> против 2,1% при 20 мг/м<sup>2</sup>). Согласно лабораторным данным меньшее количество нарушений гематологических показателей отмечалось у пациентов, получавших кабазитаксел 20 мг/м<sup>2</sup>, по сравнению с пациентами, получавших 25 мг/м<sup>2</sup>: 73,3 % при 25 мг/м<sup>2</sup> против 41,8 % при 20 мг/м<sup>2</sup> для нейтропии  $\geq 3$  степени тяжести, 13,7 % против 9,9 % соответственно для анемии  $\geq 3$  степени тяжести, 4,2 % против 2,6 % соответственно для тромбоцитопении  $\geq 3$  степени тяжести.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Популяционный анализ фармакокинетических показателей проводился у пациентов с местно-распространенными солидными опухолями, метастатическим раком молочной железы и метастатическим раком предстательной железы. Эти пациенты получали

кабазитаксел в диапазоне доз 10–30 мг/м<sup>2</sup> 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 показателя 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 в клинических исследованиях. Кабазитаксел, главным образом, связывается с сывороточным альбумином (82,0%) и липопротеидами (87,9% для липопротеидов высокой плотности, 69,8% для липопротеидов низкой плотности и 55,8% для липопротеидов очень низкой плотности). *In vitro* в человеческой крови соотношение концентрации в крови и концентрации в плазме крови находятся в диапазоне 0,90–0,99, что указывает на одинаковое распределение кабазитаксела в крови и плазме крови.

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

### 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 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 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела) не изменял плазменных концентраций мидазолама, эталонного субстрата изоферментов подсемейства CYP3A. Таким образом, *in vitro* 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 (Р-gr) (дигоксин, винбластин), белков резистентности к химиотерапевтическим препаратам при раке молочной железы (BCRP) (метотрексат) и полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP1B3) (холецистокинин - CCK8), в концентрациях, как минимум, в 15 раз превышающих концентрации, наблюдаемые в клинических условиях, а также ингибирует транспорт OATP1B1 (эстрадиол-17β-глюкуронид) в концентрациях, только в 5 раз превышающих наблюдаемые в клинических условиях. Поэтому в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела риск взаимодействия кабазитаксела *in vitro* с субстратами MRP, OCT1, Р-gr, BCRP и OATP1B3 маловероятен. Риск взаимодействия кабазитаксела с транспортером OATP1B1 возможен, в особенности, во время проведения внутривенной инфузии (1 ч) и до 20 мин после окончания инфузии.

#### Элиминация

После однократной внутривенной инфузии [<sup>14</sup>C]-кабазитаксела (меченного радиоизотопом) в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела у онкологических пациентов, приблизительно 80% введенной дозы выводится в течение двух недель. Кабазитаксел, главным образом, выводится из организма 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 неизменном виде).

Кабазитаксел имеет высокий плазменный клиренс, составляющий 48,5 л/ч (26,4 л/ч/м<sup>2</sup> у пациентов с медианной площадью поверхности тела 1,84 м<sup>2</sup>) и длительностью окончательного периода 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  $\leq 1,5 \times$  ВГН [верхняя граница нормы] или АСТ [аспартатаминотрансфераза] сыворотки крови  $> 1,5 \times$  ВГН) и средней (общий билирубин  $> 1,5$  и  $\leq 3,0 \times$  ВГН) степени тяжести не оказывала влияния на фармакокинетику кабазитаксела у пациентов в специальном исследовании. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (общий билирубин  $> 3,0 \times$  ВГН) наблюдалось снижение клиренса кабазитаксела на 39%, что указывает на влияние тяжелой степени печеночной недостаточности на фармакокинетику препарата.

#### *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 оказывала существенного влияния на фармакокинетику кабазитаксела. Это было подтверждено сравнительным исследованием фармакокинетики у пациентов с солидными опухолями с нормальной функцией почек (8 пациентов), пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (8 пациентов) и пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (9 пациентов), которые получали лечение кабазитакселом в виде 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.

### Дети

Безопасность и эффективность препарата Кабазитаксел-Ника у детей и подростков до 18 лет не установлены.

#### 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 кабазитаксела на 20% с соответствующим увеличением его 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%.

## **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.

### **6.3. Срок годности**

#### Невскрытый флакон

3 года.

#### Условия хранения разведенного раствора

*Стабильность первоначально разведенного концентрата прилагаемым растворителем (премикса) во флаконе*

После первоначального разведения препарата Кабазитаксел-Ника прилагаемым растворителем получившаяся в результате смесь концентрат-растворитель (премикс) остается химически и физически стабильной в течение 1 часа при хранении при температуре не выше 30°C. С микробиологической точки зрения смесь концентрат-растворитель должна использоваться немедленно после приготовления. Если она не была

использована немедленно после приготовления, то ответственность за время и условия ее хранения несет пользователь. Обычно ее не следует хранить более 24 часов при температуре 2°C–8°C, при условии, что разведение было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

*Стабильность окончательно разведенного раствора в инфузионной емкости.*

После окончательного разведения в инфузионной емкости/флаконе химическая и физическая раствора была продемонстрирована в течение 8 часов при температуре не выше 30°C (включая 1-часовую внутривенную инфузию) и в течение 48 часов при хранении в холодильнике. С микробиологической точки зрения инфузионный раствор должен вводиться немедленно после приготовления. Если он не введен немедленно после приготовления, то ответственность за время и условия его хранения несет пользователь. Обычно его не следует хранить более 24 часов при температуре 2°C–8°C, при условии, что разведение было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях. Так как инфузионный раствор является перенасыщенным, он может со временем кристаллизоваться. В этом случае, раствор вводиться не должен и должен быть утилизирован в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

Так как инфузионный раствор является перенасыщенным, он может со временем кристаллизоваться. В этом случае раствор вводиться не должен и должен быть утилизирован в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

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

Хранить при температуре не выше 30°C. Не хранить в холодильнике. Не замораживать. Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

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

1 упаковка препарата Кабазитаксел-Ника содержит:

- 1,5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконе из прозрачного стекла вместимостью 15 мл, укупоренного пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым сверху защитной пластмассовой крышкой зеленого цвета.
- 4,5 мл растворителя во флаконе из прозрачного стекла вместимостью 15 мл, укупоренного пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым сверху защитной пластмассовой крышкой белого цвета.

По 1 флакону концентрата и 1 флакону с растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в картонной пачке.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного**

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения

лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

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

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

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

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

Беременные женщины не должны работать с этим 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 Кабазитаксел-Ника в 1,5 мл (номинальный объем) (при объеме наполнения флакона в 1,83 мл количество препарата составляет 73,2 мг).

Каждый флакон с растворителем содержит 4,5 мл (номинальный объем) (при объеме наполнения 5,67 мл растворителя).

#### *Примечание*

Эти объемы наполнения были установлены во время разработки препарата для того, чтобы компенсировать потери жидкости во время приготовления премикса (раствора, полученного в результате первичного разведения концентрата прилагаемым растворителем). Таким образом, флаконы как концентрата препарата Кабазитаксел-Ника, так и растворителя содержат избыточное количество действующего вещества и растворителя, чтобы компенсировать потери жидкости в процессе приготовления раствора. Это избыточное количество действующего вещества и растворителя гарантирует, что после разведения концентрата препарата Кабазитаксел-Ника ВСЕМ содержимым входящего в состав упаковки флакона с растворителем, премикс будет содержать раствор препарата Кабазитаксел-Ника с концентрацией 10 мг/мл.

Концентрат препарата Кабазитаксел-Ника нуждается в ДВУХ разведениях перед введением. Необходимо следовать 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 концентрата препарата Кабазитаксел-Ника и прилагающийся к нему растворитель. Раствор концентрата должен быть прозрачным.

Извлеките ВСЕ содержимое прилагаемого растворителя с помощью шприца, немного наклонив флакон, и введите во флакон с концентратом Кабазитаксел-Ника. 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 перемешивайте содержимое флакона приблизительно в течение 45 секунд, осторожно несколько раз переворачивая флакон, до получения прозрачного и гомогенного раствора.

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

Получившаяся в результате смесь (премикс) имеет концентрацию кабазитаксела 10 мг/мл (извлекаемый объем составляет 6 мл). Премикс должна 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-Ника (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 с инфузионным раствором (кроме контейнера из ПВХ) (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 быть 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, и его следует утилизировать в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

Инфузионный раствор Кабазитаксел-Ника должен вводиться сразу после приготовления. Однако при специальных условиях время хранения может быть более продолжительным.

#### Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с



установленными национальным законодательством требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Республика Беларусь

ООО «Санмун Фарма»

222223, Минская область, Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий Камень»

Тел.: +375 17 518 24 84

Эл. почта: [info@sunmoonpharma.net](mailto:info@sunmoonpharma.net)

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ООО «Санмун Фарма»

222223, Минская область, Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий Камень»

Тел.: +375 17 518 24 84

Эл. почта: [info@sunmoonpharma.net](mailto:info@sunmoonpharma.net)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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