

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.02.2022 № 355
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19145/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Кабазитаксел ЕВЕР Фарма
(Cabazitaxel EVER Pharma)

Склад:

діюча речовина: кабазитаксел;

1 мл концентрату містить 10 мг кабазитакселу;

1 флакон концентрату (4,5 мл) містить 45 мг кабазитакселу;

1 флакон концентрату (5 мл) містить 50 мг кабазитакселу;

1 флакон концентрату (6 мл) містить 60 мг кабазитакселу;

допоміжні речовини: полісорбат 80, етанол безводний, макрогол 300, кислота лимонна безводна.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий маслянистий розчин злегка жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Таксани. Код АТХ L01C D04.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Механізм дії.

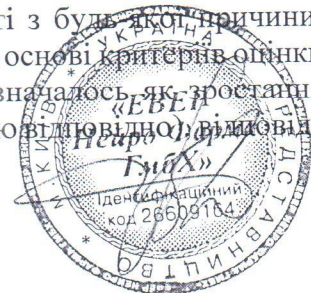
Кабазитаксел – протипухлинний засіб, який діє через руйнування системи мікротрубочок у клітинах. Кабазитаксел зв'язується з тубуліном і сприяє агрегації тубуліну у мікротрубочках, одночасно пригнічуючи їх дезагрегацію. Це призводить до стабілізації мікротрубочок, результатом якої є гальмування клітинних функцій мітозу та інтерфази.

Кабазитаксел показав широкий спектр протипухлинної активності щодо пересаджених мишам людських пухлин пізніх стадій, включаючи людську гліобластому. Кабазитаксел активний у разі чутливих до доцетакселу пухлин. Крім того, кабазитаксел продемонстрував активність щодо моделей пухлин, нечутливих до хіміотерапії, включаючи доцетаксел.

Клінічні дослідження.

Ефективність та безпеку кабазитакселу в комбінації з преднізоном або преднізолоном вивчали в рандомізованому відкритому міжнародному мультицентровому дослідженні III фази (TROPIC) у пацієнтів із метастатичним гормонорезистентним раком передміхурової залози, які раніше отримували лікування схемою, що включала доцетаксел.

Загальна виживаність (ЗВ) була первинною кінцевою точкою ефективності у цьому дослідженні. Вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування [ВБП (визначалась як час від рандомізації до прогресування пухлини, прогресування простатспецифічного антигена (ПСА), прогресування болю або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що відбудеться раніше)], частоту відповіді пухлини на основі критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST), прогресування ПСА (визначалось як зростання рівнів ПСА на $\geq 25\%$ або $\geq 50\%$ у пацієнтів без відповіді або з відповіддю відповідно до визначень



19

ПСА (зниження сироваткових рівнів ПСА принаймні на 50 %), прогресування болю [оцінювалося за шкалою поточної інтенсивності болю (ПІБ) з опитувальника McGill-Melzack та оцінкою анальгетиків (ОА)] та відповідь болю (визначалась як зниження на 2 пункти від середньої ПІБ на початковому рівні без супутнього збільшення ОА або зменшення на $\geq 50\%$ використання анальгетиків від середньої ОА на початковому рівні без супутнього посилення болю).

Загалом 755 пацієнтів були рандомізовані отримувати або кабазитаксел 25 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом максимум 10 циклів із преднізоном або преднізолоном 10 мг/добу перорально (n = 378), або мітоксантрон 12 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом максимум 10 циклів із преднізоном або преднізолоном 10 мг/добу перорально (n = 377).

До цього дослідження були включені пацієнти віком старше 18 років із метастатичним гормонорезистентним раком передміхурової залози із вимірюваними пухлинами за критеріями RECIST або невимірюваними пухлинами із підвищенням рівнів ПСА чи появою нових вогнищ ураження та з функціональним статусом за ECOG (Східна об'єднана онкологічна група) 0–2. Пацієнти повинні були мати число нейтрофілів $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитів $> 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобін $> 100 \text{ г/л}$, креатинін $< 1,5 \times \text{ВМН}$ (верхня межа норми), загальний білірубін $< 1 \times \text{ВМН}$, АСТ $< 1,5 \text{ ВМН}$ та АЛТ $< 1,5 \text{ ВМН}$.

Пацієнти із застійною серцевою недостатністю чи інфарктом міокарда протягом останніх 6 місяців або пацієнти з неконтрольованими серцевими аритміями, стенокардією та/або артеріальною гіпертензією не включалися до цього дослідження.

Демографічні показники, включаючи вік і расу, та функціональний статус за ECOG (0–2) були збалансованими між групами лікування. У групі кабазитакселу середній вік пацієнтів становив 68 років (діапазон 46–92), а расовий розподіл: 83,9 % європейці, 6,9 % азіати, 5,3 % негроїдної раси та 4 % інші.

Середня кількість циклів становила 6 у групі кабазитакселу та 4 у групі мітоксантрону. Частка пацієнтів, які завершили досліджуване лікування (10 циклів), становила 29,4 % у групі кабазитакселу та 13,5 % у групі порівняння.

Загальна виживаність була значно довшою при застосуванні кабазитакселу порівняно з мітоксантроном (15,1 місяця проти 12,7 місяців відповідно) із 30 % зменшенням ризику смерті порівняно з мітоксантроном (див. таблицю 1 та рисунок 1).

Таблиця 1

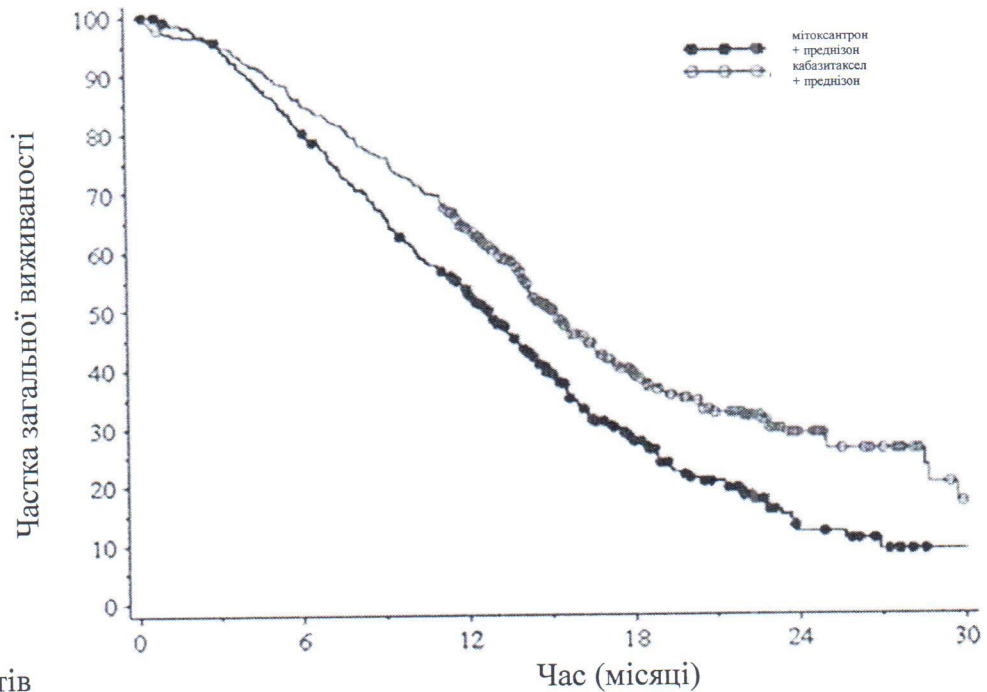
Ефективність кабазитакселу в дослідженні EFC6193 з вивчення лікування пацієнтів із метастатичним гормонорезистентним раком передміхурової залози (аналіз за призначеним лікуванням) – первинна кінцева точка

	Кабазитаксел + преднізон n = 378	Мітоксантрон + преднізон n = 377
Загальна виживаність		
Кількість померлих пацієнтів (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Середня виживаність (місяці) [95 % ДІ]	15,1 [14,1–16,3]	12,7 [11,6–13,7]
Відношення ризиків (ВР) ¹ [95 % ДІ]	0,70 [0,59–0,83]	
p-значення	< 0,0001	

¹ВР визначалось із використанням моделі Кокса; відношення ризиків менше 1 – на користь кабазитакселу.



Рисунок 1. Загальна виживаність, криві Каплана-Мейєра (EFC6193)



Кількість пацієнтів						
мітоксантрон + преднізон	377	300	188	67	11	1
кабазитаксел + преднізон	378	321	231	90	28	4

Таблиця 2

Ефективність кабазитакселу при лікуванні пацієнтів із гормонорезистентним метастатичним раком передміхурової залози (аналіз за призначеним лікуванням) – вторинні кінцеві точки

	Кабазитаксел + преднізон n=378	Мітоксантрон + преднізон n=377	Відношення ризиків ³ [95 % ДІ] або р-значення різниці ⁴
Середня ВБП, місяці	2,8	1,4	0,74 [0,64–0,86]
Загальна відповідь пухлини ¹	14,4 % n = 201	4,4 % n = 204	p = 0,0005
Середнє прогресування ПСА, місяці	6,4	3,1	0,75 [0,63–0,90]
Відповідь ПСА ²	39,2 % n = 329	17,8 % n = 325	p = 0,0002

¹Визначалася дослідником у пацієнтів із вимірюваними пухлинами.

²Оцінювалася у пацієнтів із початковим рівнем ПСА > 20 нг/мл.

³Модель Кокса.

⁴Критерій хі-квадрат.



Не було значущих відмінностей за прогресуванням болю або відповіддю болю між групами лікування.

У мультицентровому міжнародному рандомізованому відкритому III фази дослідженні не меншої ефективності (дослідження EFC11785) 1200 пацієнтів із метастатичним гормонорезистентним раком передміхурової залози, які раніше отримували лікування схемою, що включала доцетаксел, були рандомізовані отримувати кабазитаксел у дозі 25 мг/м² (n = 602) або 20 мг/м² (n = 598). Загальна виживаність (ЗВ) була первинною кінцевою точкою ефективності.

У цьому дослідженні була досягнута первинна мета щодо демонстрації не меншої ефективності кабазитакселу 20 мг/м² порівняно з 25 мг/м² (див. таблицю 3). Статистично значущий більший відсоток пацієнтів (p < 0,001) мали відповідь ПСА у групі 25 мг/м² (42,9 %) порівняно з групою 20 мг/м² (29,5 %). Спостерігався статистично значущий вищий ризик прогресування ПСА у пацієнтів, які отримували дозу 20 мг/м², порівняно з пацієнтами, які отримували дозу 25 мг/м² (ВР 1,195; 95 % ДІ: 1,025, 1,393). Не спостерігалось статистичних відмінностей щодо інших вторинних кінцевих точок (ВБП, відповідь пухлини та болю, прогресування пухлини та болю та чотирьох підкатегорій FACT-P (функціональна оцінка протипухлинної терапії – передміхурова залоза)).

Таблиця 3

Загальна виживаність у дослідженні EFC11785, порівняння груп кабазитакселу 25 мг/м² та 20 мг/м² (аналіз за призначеним лікуванням) – первинна кінцева точка ефективності

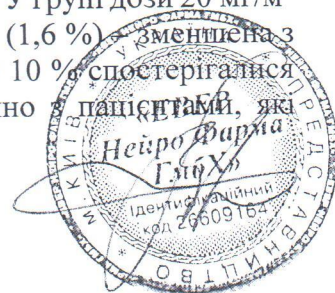
	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Загальна виживаність		
Кількість померлих пацієнтів, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Середня виживаність (95 % ДІ) (місяці)	13,4 (12,19–14,88)	14,5 (13,47–15,28)
Відношення ризиків ^b		
Проти CBZ25+PRED	1,024	
1-бічна 98,89 % ВДІ	1,184	
1-бічна 95 % НДІ	0,922	

CBZ20 = кабазитаксел 20 мг/м², CBZ25 = кабазитаксел 25 мг/м², PRED = преднізон/преднізолон, ДІ = довірчий інтервал, НДІ = нижня межа довірчого інтервалу, ВДІ = верхня межа довірчого інтервалу.

^a Посилання на криву Каплана-Мейєра.

^b Відношення ризиків визначалось із використанням моделі пропорційної регресії ризиків Кокса. Відношення ризиків < 1 вказує на нижчий ризик для кабазитакселу 20 мг/м² порівняно з 25 мг/м².

Дослідження EFC11785 демонструвало кращий профіль безпеки кабазитакселу в дозі 20 мг/м². Профіль безпеки кабазитакселу в дозі 25 мг/м² у цьому дослідженні якісно та кількісно був подібним до того, що спостерігався у дослідженні EFC6193. Пацієнти у групі дози 20 мг/м² отримали у середньому 6 циклів (середня тривалість 18 тижнів), тоді як пацієнти у групі дози 25 мг/м² отримали у середньому 7 циклів (середня тривалість 21 тиждень). У групі дози 25 мг/м² 128 пацієнтам (21,5 %) доза була зменшена з 25 до 20 мг/м², 19 пацієнтам (3,2 %) доза була зменшена з 20 до 15 мг/м² та 1 пацієнту (0,2 %) – зменшена з 15 до 12 мг/м². У групі дози 20 мг/м² 58 пацієнтам (10,0 %) доза була зменшена з 20 до 15 мг/м² та 9 пацієнтам (1,6 %) – зменшена з 15 до 12 мг/м². Побічні реакції усіх ступенів тяжкості з частотою більше 10 % спостерігались частіше у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 25 мг/м², порівняно з пацієнтами, які отримували препарат у дозі 20 мг/м².



Таблиця 4

Побічні реакції усіх ступенів тяжкості з частотою більше 10 % у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 25 мг/м² порівняно з 20 мг/м²

Побічні реакції	Пацієнти, які отримували лікування в дозі 25 мг/м ²	Пацієнти, які отримували лікування в дозі 20 мг/м ²
Діарея	39,8 %	30,7 %
Нудота	32,1 %	24,5 %
Підвищена втомлюваність	27,1 %	24,7 %
Гематурія	20,8 %	14,1 %
Астенія	19,7 %	15,3 %
Зниження апетиту	18,5 %	13,1 %
Блювання	18,2 %	14,5 %
Запор	18,0 %	17,6 %
Біль у спині	13,9 %	11,0 %
Нейтропенія з клінічними проявами	10,9 %	3,1 %
Інфекція сечовивідних шляхів	10,8 %	6,9 %
Периферична сенсорна нейропатія	10,6 %	6,6 %
Дисгевзія	10,6 %	7,1 %

Побічні реакції ≥ 3 ступеня із частотою більше 5 % спостерігалися тільки у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 25 мг/м².

Таблиця 5

Побічні реакції ≥ 3 ступеня із частотою більше 5 % у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 25 мг/м², порівняно з 20 мг/м²

Побічні реакції	Пацієнти, які отримували лікування в дозі 25 мг/м ²	Пацієнти, які отримували лікування в дозі 20 мг/м ²
Нейтропенія з клінічними проявами	9,6 %	2,4 %
Фебрильна нейтропенія	9,2 %	2,1 %

Про відхилення в гематологічних показниках рідше повідомлялось у пацієнтів, які отримували лікування в дозі 20 мг/м², порівняно з пацієнтами, які отримували лікування у дозі 25 мг/м².

Таблиця 6

Відхилення в гематологічних показниках у пацієнтів, які отримували лікування в дозі 20 мг/м², порівняно з пацієнтами, які отримували лікування у дозі 25 мг/м²

Побічні реакції	Пацієнти, які отримували лікування в дозі 25 мг/м ²	Пацієнти, які отримували лікування в дозі 20 мг/м ²
Нейтропенія ≥ 3 ступеня	73,3 %	41,8 %
Анемія ≥ 3 ступеня	13,7 %	9,9 %
Тромбоцитопенія ≥ 3 ступеня	4,2 %	2,6 %



Фармакокінетика.

Фармакокінетичний аналіз популяції проводили з участю 170 пацієнтів, включаючи пацієнтів з пізніми стадіями солідних пухлин ($n = 69$), метастатичним раком молочної залози ($n = 34$) та метастатичним раком передміхурової залози ($n = 67$). Ці пацієнти отримували кабазитаксел у дозі від 10 до 30 мг/м² 1 раз на тиждень або 1 раз на 3 тижні.

Абсорбція.

Після внутрішньовенного введення протягом 1 години 25 мг/м² кабазитакселу пацієнтам із метастатичним раком передміхурової залози ($n = 67$) середня $C_{\max}$ становила 226 нг/мл (коефіцієнт варіацій (КВ): 107 %) і досягалась у кінці одногодинної інфузії ($T_{\max}$). Середня AUC становила 991 нг×год/мл (КВ: 34 %).

Значних відхилень від пропорційності доз при діапазоні дозування від 10 до 30 мг/м² у пацієнтів з пізніми стадіями солідних пухлин ($n = 126$) не спостерігалось.

Розподіл.

Об'єм розподілу (V_{ss}) становив 4870 л (2640 л/м² для пацієнтів з медіанним значенням площі поверхні тіла 1,84 м²) у рівноважному стані.

In vitro зв'язування кабазитакселу з білками людської сироватки крові становило 89–92 % і не було насичуваним до концентрації 50 000 нг/мл, яка охоплює максимальну концентрацію, зафіксовану під час клінічних досліджень. Кабазитаксел зв'язується переважно з альбуміном людської сироватки крові (82,1 %) та ліпопротеїдами (87,9 % для ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), 69,8 % для ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і 55,8 % для ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)). *In vitro* співвідношення концентрацій у крові та плазмі у людській крові коливалось від 0,9 до 0,99, вказуючи, що кабазитаксел був рівномірно розподілений між кров'ю та плазмою.

Метаболізм.

Кабазитаксел інтенсивно метаболізується у печінці (≥ 95 %), переважно з участю ізоферменту CYP3A4 (від 80 % до 90 %). Кабазитаксел є основною циркулюючою сполукою в людській плазмі. У плазмі було виявлено 7 метаболітів (включаючи 3 активних метаболіти, отримані у результаті О-деметилування), з яких один основний становить близько 5 % введеної початкової речовини. Близько 20 метаболітів кабазитакселу виводяться з сечею та калом людини.

Виходячи з даних досліджень *in vitro*, кабазитаксел у клінічно значущих концентраціях потенційно може чинити пригнічувальну дію на лікарські засоби, які переважно є субстратами CYP3A. При цьому відсутній потенційний ризик пригнічення лікарських засобів, які є субстратами інших ферментів CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 та 2D6), так само, як і потенційний ризик індукції кабазитакселем препаратів, що є субстратами CYP1A, CYP2C9 та CYP3A.

На кабазитаксел можуть впливати потужні індуктори або інгібітори CYP3A, оскільки кабазитаксел метаболізується переважно з участю CYP3A.

Виведення.

Після одногодинної внутрішньовенної інфузії 25 мг/м² [¹⁴C]-кабазитакселу пацієнтам близько 80 % введеної дози виводилося протягом 2 тижнів. Кабазитаксел виводиться переважно з калом у вигляді чисельних метаболітів (76 % дози); при цьому виведення нирками кабазитакселу та метаболітів становить менше ніж 4 % дози (2,3 % незміненого лікарського засобу в сечі).

Кабазитакселу властивий високий плазматичний кліренс, що становить 48,5 л/год (26,4 л/год/м² для пацієнтів з медіаною площі поверхні тіла 1,84 м²), і тривалий кінцевий період напіввиведення, який становить 95 годин.

Кабазитаксел мінімально виводиться через нирки (2,3 % від введеної дози виводиться як незмінений лікарський засіб). Формальних фармакокінетичних досліджень кабазитакселу у пацієнтів із порушенням функції нирок не проводили. Однак популяційний фармакокінетичний аналіз, який був проведений серед 170 пацієнтів, у тому числі 14 пацієнтів з помірно порушенням функції нирок (кліренс креатиніну у межах від 30 до 50 мл/хв) та 59 пацієнтів з легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну в межах від 50 до 80 мл/хв), показав, що



легке та помірне порушення функції нирок не мало значущого впливу на фармакокінетику кабазитакселу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність.

Кабазитаксел виводиться з організму переважно за рахунок метаболізму у печінці. Спеціальне дослідження, в якому взяли участь 43 онкопацієнти з печінковою дисфункцією, продемонструвало відсутність впливу легкої (загальний вміст білірубину від > 1 до $\leq 1,5 \times$ верхньої межі норми (ВМН) або рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) $> 1,5 \times$ ВМН) або помірної (загальний вміст білірубину від $> 1,5$ до $\leq 3,0 \times$ ВМН) печінкової дисфункції на фармакокінетику кабазитакселу. Максимальна переносима доза (МПД) препарату при цьому становила 20 і 15 мг/м² відповідно. У 3 пацієнтів із тяжкою печінковою дисфункцією (загальний вміст білірубину $> 3 \times$ ВМН) спостерігали зниження кліренсу препарату на 39 % порівняно з таким у пацієнтів з легкою печінковою дисфункцією, що свідчить про деякий вплив тяжкої печінкової дисфункції на фармакокінетику кабазитакселу. МПД кабазитакселу у пацієнтів з тяжкою печінковою дисфункцією не встановлена.

З огляду на дані з безпеки та переносимості у пацієнтів з легкою печінковою дисфункцією дозу кабазитакселу слід зменшувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою дисфункцією (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність.

Кабазитаксел мінімально виводиться через нирки (2,3 % від введеної дози). Популяційний фармакокінетичний аналіз, який був проведений серед 170 пацієнтів, у тому числі 14 пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну у межах від 30 до 50 мл/хв) та 59 пацієнтів з легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну в межах від 50 до 80 мл/хв), показав, що легке та помірне порушення функції нирок не мало значущого впливу на фармакокінетику кабазитакселу. Це було підтверджено спеціальним порівняльним фармакокінетичним дослідженням з участю пацієнтів із солідними злоякісними пухлинами, у яких спостерігалася нормальна функція нирок (8 пацієнтів), помірна ниркова дисфункція (8 пацієнтів) та тяжка ниркова дисфункція (9 пацієнтів) і які отримали кілька циклів кабазитакселу у вигляді разових внутрішньовенних інфузій у дозах до 25 мг/м².

Доклінічні дані з безпеки.

Генотоксичність.

Кабазитаксел був негативним у тесті бактеріальної зворотної мутації (тест Еймса). Кабазитаксел не мав кластогенних властивостей в тесті *in vitro* на лімфоцитах людини (не спостерігалась індукція структуральних хромосомних аберацій), але він збільшував кількість поліплоїдних клітин і спричиняв збільшення мікроядер в мікроядерному тесті *in vivo* у щурів. Однак ці результати генотоксичності є властивими фармакологічній активності сполуки (інгібування деполімеризації тубуліну) та спостерігалися з іншими сполуками з такою ж фармакологічною активністю.

Канцерогенність.

Довготривалих досліджень на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу кабазитакселу не проводили.

Клінічні характеристики.

Показання.

Кабазитаксел ЕВЕР Фарма у комбінації з преднізоном або преднізолоном показаний для лікування пацієнтів з гормонорезистентним метастатичним раком передміхурової залози, які раніше отримували лікування за схемою з використанням доцетакселу.

Протипоказання.

- Тяжкі реакції гіперчутливості до кабазитакселу, будь-якої з допоміжних речовин або інших лікарських засобів із вмістом полісорбату 80 в анамнезі.
- Кількість нейтрофілів менше 1500/мм³.



- Тяжка печінкова недостатність (загальний вміст білірубину $> 3 \times \text{ВМН}$).
- Вагітність і період годування груддю.
- Супутнє щеплення вакциною проти жовтої пропасниці (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Офіційних клінічних досліджень лікарської взаємодії не проводили.

Дослідженнях *in vitro* показали, що кабазитаксел метаболізується переважно з участю CYP3A (від 80 % до 90 %).

Інгібітори CYP3A. Незважаючи на те, що офіційних клінічних досліджень взаємодії кабазитакселу з іншими лікарськими засобами не проводили, очікується, що одночасне застосування препарату з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад кетоназолом, ітраконазолом, кларитроміцином, атазанавіром, індинавіром, нефазодоном, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином, вориконазолом) призводитиме до підвищення концентрації кабазитакселу. Таким чином, потрібно уникати одночасного призначення кабазитакселу з потужними інгібіторами CYP3A.

Якщо неможливо уникнути одночасного застосування кабазитакселу з потужним інгібітором CYP3A, рекомендується ретельний моніторинг для виявлення токсичності і зменшення дози кабазитакселу. Слід з обережністю призначати кабазитаксел одночасно з інгібіторами CYP3A помірної сили.

Індуктори CYP3A. Незважаючи на те, що офіційних клінічних досліджень взаємодії кабазитакселу з іншими лікарськими засобами не проводили, очікується, що одночасне застосування препарату з індукторами CYP3A (наприклад фенітоїном, карбамазепіном, рифампіном, рифабутином, рифапентином, фенобарбіталом) призводитиме до зниження концентрації кабазитакселу. Таким чином, потрібно уникати одночасного призначення кабазитакселу з потужними індукторами CYP3A (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Крім того, пацієнтам також потрібно утриматися від прийому препаратів звіробою звичайного. Було також продемонстровано, що *in vitro* кабазитаксел інгібує транспортні білки – органічні аніонні транспортні поліпептиди OATP1B1. Існує ризик взаємодії із субстратами OATP1B1 (наприклад зі статинами, валсартаном, репаглінідом), зокрема під час інфузії (тривалістю 1 година) та протягом 20 хвилин після закінчення інфузії, що може призвести до підвищення експозиції субстратів OATP1B1.

Введення преднізону/преднізолону у дозі 10 мг на добу не впливало на фармакокінетику кабазитакселу.

In vitro кабазитаксел не пригнічував білки мультимедикаментозної резистентності (MRP [Multidrug Resistant Protein]): MRP1 та MRP2. Кабазитаксел пригнічував транспорт Р-глікопротеїном (P-gp) (дигоксин, вінбластин) та білками резистентності раку молочної залози (BCRP [Breast Cancer Resistant Proteins]) (метотрексат) у концентраціях, що принаймні у 37 разів перевищують ті, що спостерігаються у клінічних умовах. Таким чином, ризик взаємодії із субстратами MRP, P-gp та BCRP *in vivo* при дозі 20–25 мг/м² є малоймовірним.

Вакцинації. Введення живих або живих атенуйованих вакцин пацієнтам, імунітет яких ослаблений прийомом хіміотерапевтичних препаратів, може призвести до серйозних або летальних інфекцій. Пацієнтам, які приймають кабазитаксел, слід утриматися від щеплення живими атенуйованими вакцинами (див. розділ «Протипоказання»). Можна вводити вбиті або інактивовані вакцини, проте відповідь на таку вакцину може бути слабшою.

Особливості застосування.

Пригнічення кісткового мозку.

Пригнічення кісткового мозку проявляється як нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія або панцитопенія (див. додаткову інформацію у підрозділах «Нейтропенія» та «Анемія» нижче).

Нейтропенія.



При застосуванні кабазитакселу повідомляли про смерть від нейтропенії. Нейтропенія – найчастіша побічна реакція на прийом препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Обов'язковим є щотижневий контроль розгорнутого аналізу крові протягом 1 циклу та перед кожним лікувальним циклом, у разі потреби дозу можна відкоригувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Необхідне зниження дози у разі фебрильної нейтропенії або тривалої нейтропенії, які спостерігаються, незважаючи на відповідне лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Поновлення лікування слід розглядати тільки у разі повернення кількості нейтрофілів до рівня $> 1,5 \text{ клітин} \times 10^9/\text{л}$ (див. розділ «Протипоказання»).

Доведено, що використання гранулоцитколонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) зменшує частоту та тяжкість нейтропенії.

Пацієнтам, які отримують препарат, можна з профілактичною метою приймати Г-КСФ відповідно до рекомендацій Американського товариства клінічної онкології (ASCO) та/або чинних рекомендацій лікувальної установи, щоб зменшити ризик нейтропенічних ускладнень (фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або нейтропенічної інфекції) або для їх лікування.

Доцільно розглянути можливість первинної профілактики Г-КСФ для пацієнтів з клінічними характеристиками, які зумовлюють належність цих пацієнтів до групи високого ризику (вік від 65 років, поганий функціональний статус, попередні епізоди фебрильної нейтропенії, наявність обширних ділянок опромінення у минулому, поганий аліментарний статус або інші серйозні супутні захворювання), що підвищує їхню схильність до виникнення ускладнень внаслідок пролонгованої нейтропенії.

Реакції гіперчутливості.

Усім пацієнтам перед початком інфузії препарату слід проводити премедикацію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За пацієнтами потрібно ретельно спостерігати з метою виявлення реакцій гіперчутливості, особливо під час першої та другої інфузії. Реакції гіперчутливості можуть з'являтися протягом декількох хвилин після початку інфузії препарату, тому засоби та обладнання для лікування артеріальної гіпотензії та бронхоспазму повинні бути напоготові. Можливі тяжкі реакції, які включають генералізоване висипання/еритему, артеріальну гіпотензію та бронхоспазм. Тяжкі реакції гіперчутливості потребують негайного припинення введення препарату та відповідної терапії. Пацієнтам, які мають тяжкі реакції гіперчутливості в анамнезі, не слід поновлювати лікування кабазитакселом (див. розділ «Протипоказання»).

Шлунково-кишкові розлади.

Можуть спостерігатися нудота, блювання та тяжка діарея. У дослідженні ефективності застосування кабазитакселу спостерігався летальний випадок, пов'язаний з діареєю та електролітним дисбалансом. Інтенсивні заходи можуть знадобитися при тяжкій діареї та електролітному дисбалансі. За необхідності слід проводити регідратацію пацієнтів, застосовувати протидіарейні та протиблювальні лікарські засоби. Слід вжити належних заходів для моніторингу та коригування сироваткових рівнів електролітів, зокрема калію. При діареї ≥ 3 ступеня може бути необхідним відстрочення лікування або зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Діарея може виникати частіше у пацієнтів, які раніше отримували опромінення абдомінально-тазової ділянки. Зневоднення частіше спостерігається у пацієнтів віком від 65 років.

У пацієнтів, які отримували лікування кабазитакселом, реєструвалися випадки кровотеч та перфорацій шлунково-кишкового тракту (ШКТ), кишкової непрохідності, коліту, в тому числі з летальними наслідками. Рекомендовано дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів, у яких спостерігається найвищий ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень: пацієнтів з нейтропенією, пацієнтів літнього віку, при супутньому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), антитромбоцитарних засобів або антикоагулянтів, а також



пацієнтів з променевою терапією органів малого таза в анамнезі або раніше перенесеними шлунково-кишковими ураженнями, наприклад, виразками або кровотечами ШКТ. Такі симптоми як біль у животі та болісність живота при пальпації, підвищення температури тіла, стійкий запор, діарея як на тлі нейтропенії, так і без неї можуть бути ранніми проявами серйозних реакцій шлунково-кишкової токсичності, тому їх слід своєчасно виявляти та лікувати. Може виникнути необхідність тимчасово відкласти лікування кабазитакселом або відмінити його.

Периферична нейропатія.

У пацієнтів, які приймали кабазитаксел, спостерігалися випадки периферичної нейропатії – периферичної сенсорної нейропатії (наприклад, парестезії, дизестезії) та периферичної моторної нейропатії. Якщо у пацієнтів виникають такі симптоми нейропатії як біль, відчуття печіння, поколювання, оніміння або загальна слабкість, то рекомендується повідомити про ці симптоми лікаря перед тим, як продовжувати лікування. Лікарі повинні обстежувати пацієнтів на наявність симптомів нейропатії або їх посилення перед кожним циклом лікування. Лікування слід відкласти до зменшення симптомів. У разі стійкої периферичної нейропатії ≥ 2 ступеня потрібно зменшити дозу кабазитакселу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розлади з боку сечовивідного тракту.

Про цистит, пов'язаний з феноменом ретроспективної запальної реакції в ділянці, що раніше опромінювалась, повідомлялося під час терапії кабазитакселом пацієнтів, які раніше отримували опромінення тазової ділянки та схеми хіміотерапії, до складу яких входив доцетаксел (див. розділ «Побічні реакції»). Слід призначити відповідне лікування. Можливо буде потрібна перерва чи припинення лікування кабазитакселом.

Розлади з боку дихальної системи.

Можуть спостерігатися інтерстиціальна пневмонія/пневмоніт, інтерстиціальне захворювання легень та гострий респіраторний дистрес-синдром, які можуть мати летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку або посилення легеневих симптомів пацієнтів слід ретельно контролювати, негайно обстежити і розпочати відповідне лікування. Переривання лікування кабазитакселом рекомендується до встановлення діагнозу. Раннє застосування підтримувальної терапії може поліпшити стан пацієнта. Доцільність відновлення лікування кабазитакселом потрібно бути ретельно оцінено.

Розлади з боку органів зору.

Набряк/дегенерацію підкапсулярних волокон кришталика спостерігали у шурів, які отримували препарат в дозуванні 10 мг/кг (60 мг/м² (приблизно 2-разове перевищення AUC в онкохворих пацієнтів при рекомендованій дозі для людини) у дослідженнях токсичності протягом 10 циклів. Рівень відсутності ефектів щодо мікроскопічних змін кришталика становив 5 мг/кг (30 мг/м² [приблизно відповідає AUC у пацієнтів зі злоякісними пухлинами при рекомендованій дозі]). Клінічна значущість цих даних невідома. У клінічних дослідженнях побічні реакції не спостерігались.

Анемія. У пацієнтів, які отримували кабазитаксел, спостерігалася анемія (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно перевіряти рівень гемоглобіну та гематокриту перед початком терапії кабазитакселом та у разі наявності у пацієнта ознак чи симптомів анемії або втрати крові. Для пацієнтів з рівнем гемоглобіну <100 г/л рекомендується застосовувати даний лікарський засіб з обережністю і при наявності клінічних показань вжити належні заходи.

Ризик виникнення серцевих аритмій.

Повідомляли про випадки серцевих аритмій, серед яких найчастіше спостерігалися тахікардія і фібриляція передсердь (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить 197,5 мг спирту етилового на мл.

Флакони 4,5 мл: цей лікарський засіб містить 888,8 мг спирту етилового (алкоголь), що еквівалентно 22,5 мл пива або 9,4 мл вина.



Флакони 5 мл: цей лікарський засіб містить 987,5 мг спирту етилового (алкоголь), що еквівалентно 25 мл пива або 10,4 мл вина.

Флакони 6 мл: цей лікарський засіб містить 1185 мг спирту етилового (алкоголь), що еквівалентно 30 мл пива або 12,5 мл вина.

Застосування при порушенні функції печінки.

Препарат протипоказаний для пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (загальний вміст білірубину $> 3 \times \text{ВМН}$) (див. розділ «Протипоказання»).

Кабазитаксел інтенсивно метаболізується у печінці. Необхідно зменшити дозу препарату у випадку легкого (загальний вміст білірубину від > 1 до $\leq 1,5 \times \text{ВМН}$ або рівень АСТ $> 1,5 \times \text{ВМН}$) порушення функції печінки (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

У собак після одноразового ($0,25 \text{ мг/кг}$ [5 мг/м^2]), п'ятиденного ($0,2 \text{ мг/кг}$ [4 мг/м^2]) та тижневого ($0,325 \text{ мг/кг}$ [$6,5 \text{ мг/м}^2$]) введення спостерігалися гіперплазія жовчних проток, артеріолярний/періартеріолярний некроз та/або гепатоцелюлярний некроз. У дослідженні протягом 10 циклів у печінці щурів спостерігалися пігментація клітин Купфера та дегенерація/регенерація жовчних проток при найвищій досліджуваній дозі 10 мг/кг (60 мг/м^2).

Застосування при порушенні функції нирок.

Кабазитаксел мінімально виводиться через нирки ($2,3 \%$ від введеної дози виводиться як незмінений лікарський засіб). Формальних фармакокінетичних досліджень кабазитакселу у пацієнтів із порушенням функції нирок не проводили. Однак популяційний фармакокінетичний аналіз, який був проведений серед 170 пацієнтів, у тому числі 14 пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну у межах від 30 до 50 мл/хв) та 59 пацієнтів з легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну в межах від 50 до 80 мл/хв), показав, що легке та помірне порушення функції нирок не мало значущого впливу на фармакокінетику кабазитакселу (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Були повідомлення про розлади з боку нирок у зв'язку з сепсисом, вираженою дегідратацією, спричиненою діареєю, блюванням та обструктивними захворюваннями сечовивідних шляхів. Спостерігалися випадки ниркової недостатності, включаючи випадки з летальним наслідком. Якщо трапляються розлади з боку нирок, слід вжити відповідних заходів, спрямованих на визначення причини, і розпочати інтенсивне лікування пацієнтів.

Упродовж усього періоду лікування кабазитакселом слід забезпечувати належну гідратацію пацієнтів. Хворі повинні негайно повідомляти про будь-які суттєві зміни добового об'єму сечі. Перед початком лікування, при кожному аналізі крові та щоразу, коли пацієнт повідомляє про зміну об'єму виділеної сечі, потрібно вимірювати сироваткові рівні креатиніну. Лікування кабазитакселом потрібно припинити у разі ниркової недостатності ≥ 3 ступеня.

Застосування пацієнтам літнього віку.

У пацієнтів літнього віку (віком ≥ 65 років) імовірність розвитку певних побічних реакцій, включаючи нейтропенію і фебрильну нейтропенію, може бути вищою (див. розділ «Побічні реакції»).

У рандомізованому клінічному дослідженні 3 зі 131 (2%) пацієнта віком < 65 років та 15 із 240 (6%) пацієнтів віком ≥ 65 років померли з іншої причини, ніж прогресування захворювання, впродовж 30 днів після останньої дози кабазитакселу.

У популяційному фармакокінетичному аналізі у 70 пацієнтів віком від 65 років (57 пацієнтів віком від 65 до 75 років і 13 пацієнтів віком ≥ 75 років) не виявлено впливу віку на фармакокінетику кабазитакселу. Рекомендації щодо спеціальної корекції дози пацієнтам літнього віку відсутні.

Застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування кабазитакселу дітям не встановлені.

Вплив на лабораторні тести.

Див. розділ «Побічні реакції».



Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вплив на фертильність.

Вплив кабазитакселу на фертильність у людини невідомий. Кабазитаксел не впливав на здатність до спарювання чи фертильність самців і самок щурів при внутрішньовенних дозах кабазитакселу до 0,2 мг/кг/добу (при яких AUC була нижчою, ніж у пацієнтів при рекомендованій дозі). Однак у дослідженнях багатоциклової токсичності після клінічно рекомендованої схеми дозування щурам та собакам репродуктивна система самців була визначена як орган-мішень у обох видів, а репродуктивна система самок – як орган-мішень у щурів. Токсичні ефекти, включаючи атрофію сім'яних каналців та дегенерацію сім'яних пухирців у самців, атрофію матки та некроз жовтого тіла у самок, спостерігалися при експозиції (AUC), подібній до AUC або нижчій за AUC у пацієнтів при застосуванні рекомендованої дози. У ході досліджень на тваринах було показано наявність впливу кабазитакселу на репродуктивну систему самців щурів та собак без будь-якого функціонального ефекту на фертильність. Таким чином, враховуючи фармакологічний ефект таксанів, їх генотоксичний потенціал та тяжкі ефекти при взаємодії лікарських засобів даного класу, що має вплив на фертильність у дослідженнях на тваринах, неможливо виключити вплив на фертильність чоловіків.

З огляду на потенційний вплив на чоловічі статеві клітини та на імовірну експозицію через сім'яну рідину, чоловікам, які отримують лікування кабазитакселом, слід застосовувати ефективні протизаплідні засоби впродовж усього періоду лікування, а також рекомендується продовжувати їхнє застосування протягом 6 місяців після введення останньої дози кабазитакселу. Беручи до уваги потенційну експозицію через сім'яну рідину, чоловікам, які отримують лікування кабазитакселом, слід запобігати контакту іншої особи з еякулятом упродовж усього періоду лікування. Чоловікам, яким призначене лікування кабазитакселом, рекомендується звернутися за консультацією з приводу консервації сперми до початку лікування.

Застосування вагітним.

Категорія D.

Застосування кабазитакселу протягом вагітності не рекомендовано.

Через імовірну експозицію через сім'яну рідину, чоловікам, які мають партнерок дітородного віку, слід застосовувати ефективні протизаплідні засоби впродовж усього періоду лікування, а також рекомендується продовжувати їхнє застосування протягом 6 місяців після введення останньої дози кабазитакселу.

Дані адекватних та добре контрольованих досліджень застосування кабазитакселу вагітним жінкам відсутні. Якщо лікарський засіб застосовується протягом вагітності або якщо пацієнтка завагітніє протягом застосування препарату, її слід попередити про потенційну небезпеку для плода. Жінкам дітородного віку слід порадижити запобігати вагітності протягом лікування кабазитакселом.

У ході досліджень на щурах було показано, що кабазитаксел проникає через плацентарний бар'єр. Коли вагітним самкам щурів вводили кабазитаксел внутрішньовенно у період органогенезу, ембріофетальна токсичність спостерігалася при дозі 0,16 мг/кг/добу (призводила до експозиції (AUC), значно нижчої, ніж у пацієнтів при застосуванні рекомендованої дози) та включала смерть плодів і зменшення середньої маси плода, пов'язаної із затримкою остифікації скелета. Подібні результати були зареєстровані при застосуванні доцетакселу або паклітакселу. Кабазитаксел не спричиняв вади розвитку плодів у щурів та кролів.

Застосування при годуванні груддю.

Кабазитаксел не слід застосовувати у період годування груддю.

Дані, отримані у ході досліджень на тваринах, свідчать про екскрецію кабазитакселу та/або його метаболітів у молоко.



Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилися. Однак, враховуючи профіль безпеки, препарат може виявляти помірний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами, оскільки може спричинити підвищену втомлюваність і запаморочення. Пацієнтам слід утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами, якщо під час лікування у них спостерігаються ці побічні реакції.

Спосіб застосування та дози.

Застосування препарату Кабазитаксел ЕВЕР Фарма можливе тільки у спеціалізованих закладах, де проводять лікування цитотоксичними препаратами, а його введення здійснюють винятково під наглядом лікаря, який має досвід проведення протипухлинної хіміотерапії. Потрібно забезпечити наявність засобів та обладнання для лікування тяжких реакцій гіперчутливості, наприклад артеріальної гіпотензії та бронхоспазму (див. розділ «Особливості застосування»). Не використовувати інфузійні контейнери з ПВХ (мішки або флакони) для приготування розчину для інфузії.

Не використовувати поліуретанові інфузійні набори (пробірки, фільтри, помпи) для введення інфузійного розчину.

Премедикація.

Щоб зменшити ризик реакцій гіперчутливості і їх тяжкість, слід застосовувати премедикацію, вводячи внутрішньовенно такі лікарські препарати принаймні за 30 хвилин перед кожним застосуванням препарату Кабазитаксел ЕВЕР Фарма:

- антигістамінні препарати (дексхлорфенірамін 5 мг або дифенгідрамін 25 мг, або еквівалент);
- кортикостероїди (дексаметазон 8 мг або еквівалент);
- антагоністи H₂-рецепторів (ранітидин або еквівалент) (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі потреби рекомендується профілактичне пероральне або внутрішньовенне введення протиблювальних засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Упродовж усього лікування слід забезпечити належну гідратацію пацієнтів, щоб запобігти ускладненням, зокрема нирковій недостатності.

Підготовка препарату.

Як і з будь-яким іншим протипухлинним засобом, слід бути обережним під час роботи та приготування розчинів лікарського засобу Кабазитаксел ЕВЕР Фарма. Рекомендується носіння рукавичок.

У разі контакту лікарського засобу Кабазитаксел ЕВЕР Фарма зі шкірою на будь-якому етапі роботи слід негайно ретельно промити її водою з милом. У разі потрапляння препарату на слизові оболонки слід негайно ретельно промити їх водою.

Препарат Кабазитаксел ЕВЕР Фарма повинен готувати та вводити тільки персонал, спеціально навчений роботі з цитотоксичними засобами. Вагітних працівників не слід допускати до маніпуляцій з препаратом. Лікарський засіб Кабазитаксел ЕВЕР Фарма призначений тільки для одноразового застосування одному пацієнту. Слід утилізувати будь-які залишки.

Слід **ПОВНІСТЮ** прочитати цей розділ. Препарат Кабазитаксел ЕВЕР Фарма потребує **ОДНОГО** етапу розведення до введення. Слід дотримуватися інструкцій з приготування розчину, наведених нижче.

Примітка: флакон лікарського засобу Кабазитаксел ЕВЕР Фарма містить надлишок для компенсації втрати рідини протягом приготування. Такий надлишковий об'єм наповнення дозволяє отримати розчин з концентрацією 10 мг/мл кабазитакселу.

Процес розчинення потрібно проводити з дотриманням правил асептики при приготуванні розчину для інфузій.



Для введення призначеної дози може бути потрібно використати більше ніж один флакон концентрату.

Розведення для інфузії.

Етап 1. В асептичних умовах за допомогою градуйованого шприца з голкою відібрати необхідну кількість концентрату (10 мг/мл кабазитакселу). Наприклад, для отримання дози лікарського засобу Кабазитаксел ЕВЕР Фарма 45 мг потрібно 4,5 мл концентрату.

Етап 2. Вводити препарат у стерильний інфузійний контейнер, що не містить полівінілхлориду (ПВХ), в якому знаходиться або 5 % розчин глюкози або 0,9 % розчин хлориду натрію для інфузій. Концентрація розчину для інфузій має становити від 0,10 мг/мл до 0,26 мг/мл.

Етап 3. Відокремити шприц і перемішати вміст інфузійного мішка або флакона, погойдуючи його в руках.

Етап 4. Перед застосуванням цього розчину для інфузій, як і всіх парентеральних лікарських засобів, необхідно оглянути його візуально. Якщо розчин для інфузії перенасичений, він може кристалізуватися з часом. У такому разі розчин, в якому був виявлений осад, не можна використовувати та слід утилізувати.

Протягом введення препарату застосовувати вбудовані в систему фільтри з номінальним розміром пор 0,22 мкм (також вказуються як 0,2 мкм). Не використовувати інфузійні контейнери з ПВХ або поліуретанові інфузійні набори (пробірки, фільтри, помпи) для введення інфузійного розчину.

Інфузійний розчин слід використати негайно. Однак при дотриманні умов зберігання, описаних у розділі «Термін придатності», розчин є придатним до застосування протягом ще деякого періоду часу.

Рекомендоване дозування.

Рекомендована доза препарату Кабазитаксел ЕВЕР Фарма становить 20 мг/м², яку слід вводити у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні в комбінації з пероральним прийомом преднізону або преднізолону по 10 мг щоденно впродовж періоду лікування препаратом Кабазитаксел ЕВЕР Фарма.

Дозу 25 мг/м² можна застосовувати окремим пацієнтам на розсуд лікаря, який веде хворого (див. розділи «Фармакодинаміка», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Корекція дози.

Дозування слід змінити, якщо у пацієнта розвиваються побічні реакції (див. таблицю 7).

Таблиця 7

Рекомендована корекція доз при розвитку побічних реакцій у пацієнтів, які отримують препарат Кабазитаксел ЕВЕР Фарма

Побічні реакції	Корекція дози
Тривала нейтропенія ≥ 3 ступеня (довше 1 тижня), незважаючи на відповідне медикаментозне лікування, яке включає застосування гранулоцитколонієстимулюючого фактора (Г-КСФ).	Відстрочити лікування, поки кількість нейтрофілів не становитиме $> 1,5$ клітин $\times 10^9$ /л, після чого зменшити дозу препарату Кабазитаксел ЕВЕР Фарма на один рівень дози.
Фебрильна нейтропенія або нейтропенічна інфекція.	Відстрочити лікування до покращення або одужання та поки кількість нейтрофілів не становитиме $> 1,5$ клітин $\times 10^9$ /л, після чого зменшити дозу препарату Кабазитаксел ЕВЕР Фарма на один рівень дози.



Діарея ≥ 3 ступеня або стійка діарея, незважаючи на відповідне медикаментозне лікування, корекцію водного та електролітного балансу.	Відстрочити лікування до покращення або одужання, після чого зменшити дозу препарату Кабазитаксел ЕВЕР Фарма на один рівень дози.
Периферична нейропатія ≥ 2 ступеня.	Відстрочити лікування до покращення, після чого зменшити дозу препарату Кабазитаксел ЕВЕР Фарма на один рівень дози.

Пацієнтам, які отримують дозу 20 мг/м² і вимагають зменшення дози, дозу Кабазитаксел ЕВЕР Фарма знижують до 15 мг/м² (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, які отримують дозу 25 мг/м² і вимагають зменшення дози, дозу Кабазитаксел ЕВЕР Фарма знижують до 20 мг/м².

Можна розглянути одне додаткове зниження дози до 15 мг/м² (див. розділ «Побічні реакції»).

Дані у пацієнтів, які застосовують дозу нижче 20 мг/м², обмежені.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Кабазитаксел значною мірою метаболізується у печінці. У пацієнтів з легкою дисфункцією печінки (загальний вміст білірубину перевищує верхню межу норми (ВМН) від >1 до $\leq 1,5 \times$ ВМН або рівень АСТ $> 1,5 \times$ ВМН) вводять Кабазитаксел ЕВЕР Фарма у дозі 20 мг/м². Застосування кабазитакселу пацієнтам з легкою дисфункцією печінки вимагає обережності та ретельного контролю показників безпеки. У пацієнтів з помірною дисфункцією печінки (загальний вміст білірубину від $> 1,5$ до $\leq 3,0 \times$ ВМН) дані обмежені, максимальна переносима доза (МПД) препарату становила 15 мг/м² (див. розділ «Фармакокінетика»).

Кабазитаксел протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкою дисфункцією печінки (загальний вміст білірубину $> 3 \times$ ВМН) (див. розділи «Фармакокінетика» «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування лікарських засобів.

Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, які є потужними індукторами або інгібіторами СYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Однак при необхідності застосування потужних інгібіторів СYP3A слід розглянути зменшення дози кабазитакселу.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Кабазитаксел мінімально виводиться через нирки. У пацієнтів з порушенням функції нирок, які не потребують гемодіалізу, коригування дози препарату не показано. У пацієнтів у термінальній стадії захворювання нирок (кліренс креатиніну (CLCR) < 15 мл/хв/1,73 м²), з огляду на їхній стан та обмежений обсяг доступних даних, необхідно застосовувати препарат з обережністю та здійснювати ретельний контроль під час лікування (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

Рекомендації щодо спеціальної корекції дози препарату для пацієнтів літнього віку відсутні (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Передозування.

Ознаки та симптоми.

Очікувані ускладнення передозування можуть включати загострення побічних реакцій у вигляді пригнічення кісткового мозку та шлунково-кишкових розладів.

Лікування.

Відомих антидотів до препарату немає. У разі передозування пацієнта слід госпіталізувати у спеціалізований стаціонар і залишити під ретельним наглядом. Якомога швидше після



виявлення передозування пацієнту слід розпочати терапію із застосуванням Г-КСФ. Необхідно також вжити інших відповідних симптоматичних заходів.

Побічні реакції.

Використовуються наступні категорії частоти Ради міжнародних медичних організацій (CIOMS), коли застосовно: дуже часто $\geq 10\%$; часто ≥ 1 і $< 10\%$; нечасто $\geq 0,1$ і $< 1\%$; рідко $\geq 0,01$ і $< 0,1\%$; дуже рідко $< 0,01\%$; невідомо (частота не може бути визначена за наявними даними).

Безпеку застосування препарату у поєднанні з преднізоном або преднізолоном оцінювали у 371 пацієнта з гормонорезистентним метастатичним раком передміхурової залози в ході рандомізованого відкритого контрольованого дослідження фази III (TROPIC). Пацієнти отримали в середньому по 6 курсів кабазитакселу або 4 курси мітоксантрону.

Найчастішими ($\geq 5\%$) побічними реакціями ≥ 3 ступеня у групі пацієнтів, які приймали кабазитаксел, були нейтропенія (81,7 %), фебрильна нейтропенія (7,5 %), діарея (6,2 %), лейкопенія (68,2 %) та анемія (10,5 %).

68 пацієнтів (18,3 %), які приймали кабазитаксел, та 31 пацієнт (8,4 %), який приймав мітоксантрон, припинили лікування через побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією, що призвела до припинення прийому кабазитакселу, була нейтропенія.

Таблиця 8

Зафіксовані побічні реакції та порушення з боку крові при застосуванні кабазитакселу у комбінації з преднізоном або преднізолоном у дослідженні TROPIC (n = 371)

Система органів	Побічні реакції	Усі ступені n (%)		Ступінь ≥ 3 n (%)
		Дуже часто	Часто	
Інфекції та інвазії	Септичний шок		4 (1,1)	4 (1,1)
	Сепсис		4 (1,1)	4 (1,1)
	Бешиха		6 (1,6)	2 (0,5)
	Інфекція сечовивідних шляхів		27 (7,3)	4 (1,1)
	Грип		11 (3)	0
	Цистит		10 (2,7)	1 (0,3)
	Інфекція верхніх дихальних шляхів		10 (2,7)	0
	Оперізувальний герпес		5 (1,3)	0
	Кандидоз		4 (1,1)	0
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Анемія ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Лейкопенія ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Тромбоцитопенія ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Фебрильна нейтропенія		28 (7,5)	28 (7,5)
Розлади з боку імунної системи	Гіперчутливість		5 (1,3)	0
Метаболічні та аліментарні розлади	Анорексія	59 (15,9)		3 (0,8)
	Зневоднення		18 (4,9)	8 (2,2)
	Гіперглікемія		4 (1,1)	3 (0,8)
	Гіпокаліємія		4 (1,1)	0
Розлади з боку психіки	Неспокій		11 (3)	0
	Сплутаність свідомості		5 (1,3)	0



Розлади з боку нервової системи	Дисгевзія	41 (11,1)		0
	Периферична нейропатія		30 (8,1)	2 (0,5)
	Периферична сенсорна нейропатія		20 (5,4)	1 (0,3)
	Запаморочення		30 (8,1)	0
	Головний біль		28 (7,5)	0
	Парестезія		17 (4,6)	0
	Летаргія		5 (1,3)	1 (0,3)
	Гіпестезія		5 (1,3)	0
	Ішіас		4 (1,1)	1 (0,3)
Розлади з боку органів зору	Кон'юнктивіт		5 (1,3)	0
	Посилене слюзовиділення		5 (1,3)	0
Розлади з боку органів слуху та рівноваги	Відчуття шуму у вухах		5 (1,3)	0
	Вертиго		5 (1,3)	0
Розлади з боку серця	Фібриляція передсердь		4 (1,1)	2 (0,5)
	Тахікардія		6 (1,6)	0
Розлади з боку судин	Артеріальна гіпотензія		20 (5,4)	2 (0,5)
	Тромбоз глибоких вен		8 (2,2)	7 (1,9)
	Артеріальна гіпертензія		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ортостатична гіпотензія		5 (1,3)	1 (0,3)
	Припливи		5 (1,3)	0
	Відчуття жару		4 (1,1)	0
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Задишка	44 (11,9)		5 (1,3)
	Кашель	40 (10,8)		0
	Біль у ділянці ротоглотки		13 (3,5)	0
	Пневмонія		9 (2,4)	6 (1,6)
Розлади з боку шлунково-кишкової системи	Діарея	173 (46,6)		23 (6,2)
	Нудота	127 (34,2)		7 (1,9)
	Блювання	84 (22,6)		7 (1,9)
	Запор	76 (20,5)		4 (1,1)
	Біль у животі	43 (11,6)		7 (1,9)
	Диспепсія		25 (6,7)	0
	Біль у верхніх відділах живота		20 (5,4)	0
	Геморой		14 (3,8)	0
	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба		12 (3,2)	0
	Ректальна кровотеча		8 (2,2)	2 (0,5)
	Сухість у роті		8 (2,2)	1 (0,3)
	Здуття живота		5 (1,3)	1 (0,3)
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція	37 (10)		0
	Сухість шкіри		9 (2,4)	0
	Еритема		5 (1,3)	0
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Біль у спині	60 (16,2)		14 (3,8)
	Артралгія	39 (10,5)		4 (1,1)
	Біль у кінцівках		30 (8,1)	6 (1,6)
	Спазми м'язів		27 (7,3)	0
	Міалгія		14 (3,8)	1 (0,3)
	М'язово-скелетний біль у грудях		11 (3)	1 (0,3)



	Біль у бокових відділах живота		7 (1,9)	3 (0,8)
Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту	Гостра ниркова недостатність		8 (2,2)	6 (1,6)
	Ниркова недостатність		7 (1,9)	6 (1,6)
	Дизурія		25 (6,7)	0
	Ниркова коліка		5 (1,3)	1 (0,3)
	Гематурія	62 (16,7)		7 (1,9)
	Полакіурія		13 (3,5)	1 (0,3)
	Гідронефроз		9 (2,4)	3 (0,8)
	Затримка сечовипускання		9 (2,4)	3 (0,8)
	Нетримання сечі		9 (2,4)	0
	Обструкція сечоводу		7 (1,9)	5 (1,3)
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Тазові болі		7 (1,9)	1 (0,3)

^a За результатами оцінки лабораторних показників.

Нейтропенія та супутні клінічні прояви.

Частота нейтропенії ≥ 3 ступеня на основі лабораторних даних становила 81,7 %. Частота побічних реакцій нейтропенії з клінічними проявами та фебрильної нейтропенії становила відповідно 21,3 % та 7,5 %. Нейтропенія була найчастішою побічною реакцією, що призводила до припинення прийому лікарського засобу (2,4 %). Нейтропенічні ускладнення включали нейтропенічні інфекції (0,5 %), нейтропенічний сепсис (0,8 %) та септичний шок (1,1 %), які у деяких випадках призводили до летальних наслідків.

Доведено, що застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) зменшує частоту та тяжкість нейтропенії (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку серця та аритмії.

Серед найчастіших розладів з боку серця усіх ступенів тяжкості у пацієнтів, які приймали кабазитаксел, у 6 пацієнтів (1,6 %) виникали серцеві аритмії ≥ 3 ступеня. Частота тахікардії у групі лікування кабазитакселем становила 1,6 %, при цьому не зареєстровано жодного випадку тахікардії ≥ 3 ступеня. Частота виникнення фібриляції передсердь у групі лікування кабазитакселем становила 1,1 %. У групі лікування кабазитакселем частіше спостерігали випадки серцевої недостатності, при цьому про термін розвитку цього ускладнення повідомляли у 2 пацієнтів (0,5 %). Один пацієнт у групі кабазитакселу помер через серцеву недостатність. Повідомляли про летальну фібриляцію шлуночків в одного пацієнта (0,3 %) та зупинку серця у 2 пацієнтів (0,5 %). Жоден із випадків не був віднесений лікарем-дослідником до таких, що пов'язані з прийомом кабазитакселу, однак не можна виключити непрямий зв'язок (наприклад електролітний дисбаланс).

Порушення з боку нирок і сечовивідного тракту.

У групі кабазитакселу ниркова недостатність усіх ступенів тяжкості спостерігалась у 2,2 %, а ≥ 3 ступеня – у 1,6 %. Гематурія усіх ступенів тяжкості спостерігалась у 20,8 % у дослідженні EFC11785 (див. розділ «Фармакодинаміка»). Майже у двох третинах випадків були виявлені сприяючі чинники, такі як прогресування хвороби, інструментальне дослідження, інфекція або застосування антикоагулянтів/НПЗП/аспірину.

Інші відхилення від норми лабораторних показників.

Частота анемії ≥ 3 ступеня, підвищення рівнів АСТ, АЛТ та білірубіну, виходячи з аналізу відхилень від норми лабораторних показників, становили відповідно 10,6 %, 0,9 %, 1,1 % та 0,6 %.

Досвід постмаркетингового застосування.



Наведені нижче побічні реакції були ідентифіковані у клінічних дослідженнях та/або під час постмаркетингового спостереження. Оскільки вони повідомлялись із популяції невідомого розміру, точна оцінка частоти не може бути здійснена.

Шлунково-кишкові розлади.

Повідомляли про випадки розвитку коліту, ентероколіту, гастриту, нейтропенічного ентероколіту. Також спостерігали випадки розвитку шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, паралітичної та механічної кишкової непрохідності.

Розлади з боку респіраторної системи.

Були зареєстровані випадки інтерстиціальної пневмонії/ пневмоніту, інтерстиціального захворювання легень та гострого респіраторного дистрес-синдрому, які можуть мати летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту.

Нечасто повідомлялося про цистит, пов'язаний з феноменом ретроспективної запальної реакції в ділянці, що раніше опромінювалась (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку. Із 371 пацієнта, які приймали препарат у ході дослідження раку передміхурової залози, вік 240 пацієнтів був від 65 років, включаючи 70 пацієнтів віком від 75 років. Повідомлення про нижчезазначені побічні реакції були на 5 % і більше частішими серед пацієнтів віком від 65 років порівняно з молодшими пацієнтами: підвищена втомлюваність (40,4 % порівняно з 29,8 %), нейтропенія з клінічними проявами (24,2 % порівняно з 17,6 %), астенія (23,8 % порівняно з 14,5 %), гіпертермія (14,6 % порівняно з 7,6 %), запаморочення (10,0 % порівняно з 4,6 %), інфекції сечовивідних шляхів (9,6 % порівняно з 3,1 %) і дегідратація (6,7 % порівняно з 1,5 %).

У пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з молодшими пацієнтами була вищою частота таких побічних реакцій за ступенем тяжкості ≥ 3 : нейтропенія, визначена на основі відхилення від норми лабораторних показників (86,3 % порівняно з 73,3 %), нейтропенія з клінічними проявами (23,8 % порівняно з 16,8 %) та фебрильна нейтропенія (8,3 % порівняно з 6,1 %) (див. розділ «Особливості застосування»). Із 595 пацієнтів, які отримували лікування кабазитакселом у дозі 25 мг/м² у дослідженні EFC11785 раку передміхурової залози, 420 пацієнтів були віком від 65 років. У пацієнтів віком від 65 років про такі побічні реакції повідомлялося на ≥ 5 % частіше порівняно з молодшими пацієнтами: діарея (42,9 % проти 32,6 %), підвищена втомлюваність (30,2 % проти 19,4 %), астенія (22,4 % проти 13,1 %), запор (20,2 % проти 12,6 %), нейтропенія з клінічними проявами (12,9 % проти 6,3 %), фебрильна нейтропенія (11,2 % проти 4,6 %) та задишка (9,5 % проти 3,4 %).

Звітність щодо побічних реакцій

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу у післяреєстраційний період є важливою. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

Нерозпаковані флакони – 2 роки.

Після відкриття.

Стабільність концентрату у флаконі: показано, що після першого відкриття розчин хімічно, фізично та мікробіологічно стабільний протягом 28 днів при кімнатній температурі.

Після розведення в інфузійному мішку/флаконі.

Після остаточного розведення в інфузійному мішку/флаконі інфузійний розчин може зберігатися до 8 годин при температурі не вище 30 °C (включаючи 1 годину інфузії). Щоб зменшити мікробіологічну небезпеку, препарат слід застосувати якнайшвидше після розведення. За потреби у зберіганні інфузійний розчин можна зберігати до 8 годин при температурі не вище 30 °C (включаючи 1 годину інфузії).



температурі не вище 30 °С (включаючи 1 годину інфузії) або протягом не більше 24 годин при температурі 2–8 °С.

Оскільки інфузійний розчин є перенасиченим, з часом він може кристалізуватися. Такий інфузійний розчин застосовувати не можна, він має бути утилізований.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Не заморожувати. Не зберігати нерозведений концентрат кабазитакселу у холодильнику. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком вказаних у розділі «Особливості застосування».

Не використовувати полівінілхлоридні інфузійні контейнери та поліуретанові інфузійні набори для приготування та введення інфузійного розчину.

Упаковка.

45 мг/4,5 мл концентрат для розчину для ін'єкцій:

по 4,5 мл (45 мг кабазитакселу) у флаконі з безбарвного скла (гідролітичний клас І), закритий сірою пробкою з бромбутилової гуми, обтиснений алюмінієвою кришкою з бірюзовим ковпачком типу «flip-off»; по 1 флакону у картонній коробці.

50 мг/5 мл концентрат для розчину для ін'єкцій:

по 5 мл (50 мг кабазитакселу) у флаконі з безбарвного скла (гідролітичний клас І), закритий сірою пробкою з бромбутилової гуми, обтиснений алюмінієвою кришкою з червоним ковпачком типу «flip-off»; по 1 флакону у картонній коробці.

60 мг/6 мл концентрат для розчину для ін'єкцій:

по 6 мл (60 мг кабазитакселу) у флаконі з безбарвного скла (гідролітичний клас І), закритий сірою пробкою з бромбутилової гуми, обтиснений алюмінієвою кришкою з жовтим ковпачком типу «flip-off»; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕВЕР Фарма Єна ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Отто-Шотт-Штр. 15, Єна, Тюрінгія, 07745, Німеччина.

Дата останнього перегляду.

