

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КАБАЗИТАКСЕЛ**  
**(CABAZITAXEL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* кабазитаксел;

1 флакон концентрату (1,5 мл) містить: кабазитакселу (у вигляді кабазитакселу ацетонового сольвату) 60 мг;

1 мл концентрату містить 40 мг кабазитакселу; після початкового розведення усім об'ємом розчинника 1 мл розчину містить 10 мг кабазитакселу;

*допоміжні речовини:* полісорбат 80 DF RPR-2, що містить кислоту лимонну, моногідрат.

1 флакон розчинника (4,5 мл) містить: етанол 96 %-13 % (м/м), воду для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

концентрат: прозорий маслянистий розчин від жовтого до коричнювато-жовтого кольору;

розчинник: прозорий безбарвний розчин практично без видимих часток.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01CD04.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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.

Фармакодинамічний ефект. 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.

*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/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень або 1 раз на 3 тижні.

Абсорбція. Після внутрішньовенного введення протягом 1 години 25 мг/м<sup>2</sup> кабазитакселу у пацієнтів з гормонорезистентним метастатичним раком передміхурової залози (n = 67) C<sub>max</sub> становила 226 нг/мл (коефіцієнт варіацій (КВ): 107 %) і досягалась у кінці односторонньої інфузії (T<sub>max</sub>). Середня АUC становила 991 нг\*год/мл (КВ: 34 %).

Значних відхилень від пропорційності доз при діапазоні дозування від 10 до 30 мг/м<sup>2</sup> у пацієнтів з пізніми стадіями солідних пухлин (n = 126) не спостерігалось.

Розподіл. Об'єм розподілу (V<sub>ss</sub>) становив 4870 л (2640 л/м<sup>2</sup> для пацієнтів з медіанним значенням площі поверхні тіла 1,84 м<sup>2</sup>) у стабільному стані.

*In vitro* зв'язування кабазитакселу з білками людської сироватки крові становило 89-92 % і не було насичуваним до концентрації 50000 нг/мл, яка охоплює максимальну концентрацію, зафіксовану під час клінічних досліджень. Кабазитаксел зв'язується переважно з альбуміном людської сироватки крові (82 %) та ліпопротеїдами (87,9 % для ЛВЩ, 69,8 % для ЛНЩ і 55,8 % для ЛДНЩ). *In vitro* співвідношення концентрацій у крові та плазмі у людській крові

коливалося 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 5 % введеної початкової речовини. Близько 20 метаболітів кабазитакселу виводяться з сечею та калом.

Виходячи з даних *in vitro* досліджень, кабазитаксел у клінічно значущих концентраціях потенційно може чинити пригнічувальну дію на лікарські засоби, які переважно є субстратами CYP3A4. 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 кабазитакселом препаратів, що є субстратами CYP1A, CYP2C9 та CYP3A. Кабазитаксел не інгібував *in vitro* більшість шляхів біотрансформації варфарину у 7-гідроксиварфарин, яка відбувається з участю CYP2C9. Таким чином, не очікується фармакокінетичної взаємодії між кабазитакселом та варфарином *in vivo*. На кабазитаксел можуть впливати потужні індуктори або інгібітори CYP3A, оскільки кабазитаксел метаболізується переважно з участю CYP3A. Преднізон або преднізолон, які вводили по 10 мг 1 раз на добу, не впливали на фармакокінетику кабазитакселу.

*In vitro* кабазитаксел не пригнічував білки мультимедикаментозної резистентності (MRP [Multidrug-Resistant Protein]): MRP1 та MRP2.

Кабазитаксел пригнічував транспортування Р-глікопротеїну (Pgp) (дигоксин, вінбластин) та білки резистентності раку молочної залози (BCRP [Breast-Cancer-Resistant-Proteins]) у концентраціях, які принаймні у 38 разів перевищували ті, що спостерігались у клінічних умовах. Таким чином, ризик взаємодії з субстратами MRP, Pgp та BCRP *in vivo* при дозі 25 мг/м<sup>2</sup> є малоімовірним.

*In vitro* кабазитаксел не інгібував білки лікарської полірезистентності (Multidrug-Resistant Proteins – MRP) MRP1 та MRP2 або транспортер органічних катіонів (Organic Cation Transporter – OCT1). Кабазитаксел спричиняв інгібування транспорту Р-глікопротеїну (Pgp) (дигоксин, вінбластин), білків резистентності раку молочної залози (Breast Cancer Resistant Proteins – BCRP) (метотрексат) та поліпептиду-транспортеру органічних аніонів OATP1B3 (ССК8) при застосуванні препарату у концентраціях, які не менше ніж у 15 разів перевищували ті, що використовуються у клінічних умовах; у той же час препарат інгібував транспортування OATP1B1 (естрадіол-17β-глюкуронід) при застосуванні у концентраціях, що лише у 5 разів перевищували використані у клінічних умовах. Таким чином, ризик *in vivo* взаємодії з субстратами MRP, OCT1, Pgp, BCRP та OATP1B3 є малоімовірним при застосуванні препарату у дозі 25 мг/м<sup>3</sup>. Ризик взаємодії з транспортним білком OATP1B1 можливий, особливо під час інфузії (тривалістю 1 година) та протягом 20 хвилин після закінчення інфузії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Виведення.** Після односторонньої внутрішньовенної інфузії 25 мг/м<sup>2</sup> [<sup>14</sup>C]-кабазитакселу 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/м<sup>2</sup> для пацієнтів з медіаною площі поверхні тіла 1,84 м<sup>2</sup>), і тривалий кінцевий період напіввиведення, який становить 95 годин.

**Особливі популяції. Літній вік.** У популяції фармакокінетичного аналізу у 70 пацієнтів віком від 65 років (57 пацієнтів віком від 65 до 75 років і 13 пацієнтів віком понад 75 років) не виявлено впливу віку на фармакокінетику кабазитакселу.

**Діти.** Безпечність та ефективність препарату Кабазитаксел для дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені.

**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  $\leq 1,5 * \text{ВМН}$  або рівень АСТ  $>1,5 * \text{ВМН}$ ) або помірної (загальний вміст білірубину від  $>1,5$  до  $\leq 3,0 * \text{ВМН}$ ) печінкової дисфункції на фармакокінетику кабазитакселу. Максимальна переносима доза (МПД) препарату при цьому становила 20 і 15 мг/м<sup>2</sup> відповідно.

У трьох пацієнтів із тяжкою печінковою дисфункцією (загальний вміст білірубину  $>3 \text{ ВМН}$ ) спостерігалось зниження кліренсу препарату на 39 % порівняно з таким у пацієнтів з легкою печінковою дисфункцією, що свідчить про деякий вплив важкої печінкової дисфункції на фармакокінетику кабазитакселу. МПД кабазитакселу у пацієнтів з тяжкою печінковою дисфункцією не встановлена.

З огляду на дані з безпечності та переносимості у пацієнтів з легкою печінковою дисфункцією дозу кабазитакселу слід зменшувати (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Препарат Кабазитаксел протипоказаний для пацієнтів 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 спостерігалась 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/м<sup>2</sup>.

**Оцінювання ризику для навколишнього середовища.** Результати досліджень з оцінювання ризику для навколишнього середовища показали, що застосування препарату Кабазитаксел не спричиняє значного ризику для водного середовища (див. розділ «Особливості застосування», де наведено інформацію щодо утилізації невикористаного препарату).

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

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.**

Реакції гіперчутливості до кабазитакселу та до інших таксанів, будь-якої з допоміжних речовин або інших лікарських засобів із вмістом полісорбату 80 в анамнезі.

- Кількість нейтрофілів менше 1500/мм<sup>3</sup>.
- Тяжка печінкова недостатність (загальний вміст білірубину  $>3 * \text{ВМН}$ ).
- Супутнє щеплення вакциною проти жовтої пропасниці (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дослідженнях *in vitro* показали, що кабазитаксел метаболізується переважно з участю СYP3A (від 80 % до 90 %) і є інгібітором СYP3A.

**Інгібітори СYP3A.** Повторне одночасне застосування кабазитакселу з кетоконазолом (дозування останнього – 400 мг на добу), який є потужним інгібітором СYP3A, призводить до зниження кліренсу кабазитакселу на 20% та, відповідно, підвищує на 17% AUC. Одночасне застосування препарату з потужними інгібіторами СYP3A (наприклад кетоконазолом, ітраконазолом, кларитроміцином, індинавіром, нефазодоном, нельфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином, вориконазолом) призводитиме до підвищення концентрації кабазитакселу. Таким чином, потрібно уникати одночасного призначення кабазитакселу з

потужними інгібіторами СУР3А. Слід з обережністю призначати кабазитаксел одночасно з інгібіторами СУР3А помірної сили (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Одночасне застосування препарату з апрепітатом, помірним інгібітором СУР3А, не впливає на кліренс кабазитакселу.

Індуктори СУР3А. Повторне одночасне застосування кабазитакселу з рифампіцином (дозування останнього – 600 мг на добу), який є потужним індуктором СУР3А, призводить до підвищення кліренсу кабазитакселу на 21% та, відповідно, знижує на 17% АUC. Одночасне застосування препарату з потужними індукторами СУР3А (наприклад фенітоїном, карбамазепіном, рифампіном, рифабутином, рифапентином, фенobarбіталом) призводитиме до зниження концентрації кабазитакселу. Таким чином, потрібно уникати одночасного призначення кабазитакселу з потужними індукторами СУР3А (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Крім того, пацієнтам також потрібно утриматись від прийому препаратів звичайною звіробою.

ОАТР1В1. Було також доведено, що *in vitro* кабазитаксел інгібує транспортні білки – органічні аніонні транспортні поліпептиди ОАТР1В1. Існує ризик взаємодії із субстратами ОАТР1В1 (наприклад зі статинами, валсартаном, репаглінідом), зокрема під час інфузії (тривалістю 1 година) та протягом 20 хвилин після закінчення інфузії. Рекомендується витримувати 12-годинний інтервал часу до інфузії та не менше 3 годин після закінчення інфузії перед введенням субстратів ОАТР1В1.

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. Можна вводити вбиті чи інактивовані вакцини, проте відповідь на таку вакцину може бути слабшою.

### ***Особливості застосування.***

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

Під час першої та другої інфузії за пацієнтами потрібно ретельно спостерігати з метою виявлення реакцій гіперчутливості. Реакції гіперчутливості можуть з'являтися протягом декількох хвилин після початку інфузії препарату Кабазитаксел, 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 Кабазитакселта відповідної терапії. Пацієнтам, які мають тяжкі реакції гіперчутливості, необхідно припинити лікування препаратом Кабазитаксел(див. розділ «Протипоказання»).

Пригнічення кісткового мозку. Пригнічення кісткового мозку проявляється як нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія (див. нижче).

Нейтропенія. Пацієнтам, які отримують препарат Кабазитаксел, 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 в минулому, поганий аліментарний статус чи інші серйозні супутні захворювання) і їхню підвищену схильність до виникнення ускладнень внаслідок пролонгованої нейтропенії. Доведено, що використання Г-КСФ зменшує частоту та тяжкість нейтропенії.

Нейтропенія – найчастіша побічна реакція на прийом препарату Кабазитаксел(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. 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  $\geq 1500/\text{мм}^3$  (див. розділ «Протипоказання»).

Шлунково-кишкові розлади. Такі симптоми як болі 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.

Ризик виникнення діареї, нудоти, блювання, дегідратації. Якщо у пацієнтів після введення препарату Кабазитаксел розвивається діарея, можна застосувати звичайні протидіарейні засоби. Слід також вжити відповідних заходів з метою регідратації пацієнтів. Діарея може виникати частіше у пацієнтів, які раніше отримували опромінення абдомінально-тазової ділянки. Зневоднення частіше спостерігається у пацієнтів старше 65 років. Слід вжити належних заходів для регідратації пацієнтів, а також для моніторингу та коригування сироваткових рівнів електролітів, зокрема калію. При діареї  $\geq$  III ступеня може бути необхідним відстрочення лікування або зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо у пацієнтів з'являється нудота або блювання, можна застосувати зазвичай вживані протиблювальні засоби.

Ризик серйозних шлунково-кишкових реакцій. У пацієнтів, які отримували лікування кабазитакселом, реєструвалися випадки кровотеч та перфорацій шлунково-кишкового тракту (ШКТ), кишкової непрохідності, коліту, в тому числі з летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). 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.

Периферична нейропатія. У пацієнтів, які приймали кабазитаксел, спостерігалися випадки периферичної нейропатії – периферичної сенсорної нейропатії (наприклад парестезії, дизестезії) та периферичної моторної нейропатії. Якщо у пацієнтів, які приймають кабазитаксел, 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 відкладати до зменшення симптомів. У разі стійкої периферичної нейропатії  $\geq$  II ступеня потрібно зменшити дозу кабазитакселу з  $25 \text{ мг}/\text{м}^2$  до  $20 \text{ мг}/\text{м}^2$  (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Анемія. У пацієнтів, які отримували кабазитаксел, спостерігалася анемія (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно перевіряти рівень гемоглобіну та гематокриту перед початком терапії кабазитакселом та у випадку наявності у пацієнта ознак чи симптомів анемії або втрати крові. Для пацієнтів з рівнем гемоглобіну  $< 10 \text{ г}/\text{дл}$  рекомендується застосовувати даний лікарський засіб з обережністю і при наявності клінічних показань вжити належні заходи.

Ризик виникнення ниркової недостатності. 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 випадку будь-якого погіршення функції нирок до

ниркової недостатності  $\geq$  III ступеня за СТСАЕ (Загальними термінологічними критеріями оцінки небажаних явищ) 4.0.

З боку респіраторної системи. Можуть спостерігатися інтерстиціальна пневмонія/пневмоніт і інтерстиціальне захворювання легень, які можуть мати летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі розвитку або посилення легеневих симптомів слід вжити відповідних заходів, спрямованих на визначення причини, і розпочати інтенсивне лікування пацієнтів. Переривання лікування кабазитакселем рекомендується до встановлення діагнозу. Раннє застосування підтримувальної терапії може поліпшити стан пацієнта. Доцільність відновлення лікування кабазитакселем потрібно бути ретельно оцінити.

Ризик виникнення серцевих аритмій. Повідомлялося про випадки серцевих аритмій, серед яких найчастіше спостерігались тахікардія і миготлива аритмія (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Пацієнти з печінковою недостатністю. Препарат Кабазитаксел протипоказаний для пацієнтів із тяжкою дисфункцією печінки (загальний вміст білірубіну  $>3$  x ВМН) (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Необхідно зменшити дозу препарату у випадку легкої (загальний вміст білірубіну від  $>1$  до  $\leq 1,5$  x ВМН або рівень АСТ  $>1,5$  \* ВМН) дисфункції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Взаємодії. Слід уникати одночасного призначення препарату з потужними інгібіторами СYP3A4, оскільки вони можуть призводити до підвищення плазмових концентрацій кабазитакселу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати одночасного призначення препарату з потужними індукторами СYP3A4, оскільки вони можуть призводити до зниження плазмових концентрацій кабазитакселу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини. Флакон із сумішшю концентрат-розчинника містить 573,3 мг 96 % етанолу, що еквівалентно 14 мл пива або 6 мл вина.

Шкідливо для осіб, які страждають на алкогольну залежність.

Слід враховувати при застосуванні у групах високого ризику, зокрема пацієнтам із захворюваннями печінки або хворим на епілепсію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Дані щодо застосування кабазитакселу вагітним жінкам відсутні. У ході досліджень на тваринах було показано наявність токсичного впливу на репродуктивну систему при застосуванні препарату у дозах, токсичних для материнського організму, а також виявлено, що кабазитаксел проникає через плацентарний бар'єр. Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, при введенні вагітним жінкам кабазитаксел може виявляти шкідливий вплив на плід.

Не рекомендується застосовувати кабазитаксел у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують протизаплідні засоби.

Годування груддю. Наявні фармакокінетичні дані, отримані у ході досліджень на тваринах, свідчать про екскрецію кабазитакселу та його метаболітів у молоко. Не можна виключити ризик для немовлят, яких знаходяться на грудному вигодовуванні. Кабазитаксел не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. У ході досліджень на тваринах було показано наявність впливу кабазитакселу на репродуктивну систему щурів та собак чоловічої статі. 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 чоловічої статі у людей. З огляду на потенційний вплив на чоловічі статеві клітини та на імовірну експозицію через сім'яну рідину, чоловікам, які отримують лікування кабазитакселем, 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 кабазитакселем, слід запобігати контакту іншої особи з еякулятом упродовж усього періоду лікування. Чоловікам, яким призначене лікування кабазитакселем, рекомендується звернутися за консультацією з приводу консервації сперми до початку лікування.

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

Враховуючи дані з профілю безпечності, препарат Кабазитаксел 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 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 важких реакцій гіперчутливості, наприклад артеріальної гіпотензії та бронхоспазму (див. розділ «Особливості застосування»).

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:

- антигістамінні препарати (дексхлорфенірамін 5 мг або дифенгідрамін 25 мг, або еквівалент);
- кортикостероїди (дексаметазон 8 мг або еквівалент);
- антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів (ранітидин або еквівалент) (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі потреби рекомендується профілактичне пероральне чи внутрішньовенне введення протиблювальних засобів.

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

Дозування. Рекомендована доза препарату Кабазитаксел для дорослих становить 25 мг/м<sup>2</sup>, яку вводять у вигляді одноденної внутрішньовенної інфузії 1 раз на 3 тижні в комбінації з пероральним прийомом преднізону чи преднізолону по 10 мг щоденно впродовж періоду лікування препаратом.

Корекція дози. Дозування слід змінити, якщо у пацієнта розвиваються побічні реакції (див. таблицю 1).

Таблиця 1

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

<b>Побічні реакції</b>	<b>Корекція дози</b>
Тривала нейтропенія $\geq$ III ступеня (довше 1 тижня), незважаючи на відповідне медикаментозне лікування, яке включає застосування гранулоцитколоніє-стимулюючого фактора (G-CSF).	Відстрочити лікування, поки кількість нейтрофілів не становитиме $>1\,500$ клітин/мм <sup>3</sup> , після чого зменшити дозу препарату Кабазитаксел з 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .
Фебрильна нейтропенія чи нейтропенічна інфекція.	Відстрочити лікування до покращення або одужання та поки кількість нейтрофілів не становитиме $>1500$ клітин/мм <sup>3</sup> , після чого зменшити дозу препарату Кабазитаксел з 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .

Діарея $\geq$ III 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 з 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .
Периферична нейропатія $\geq$ II ступеня.	Відстрочити лікування до зменшення чи зникнення проявів побічної реакції, після чого зменшити дозу кабазитакселу з 25 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг/м <sup>2</sup> .

Припинити лікування препаратом Кабазитаксел, якщо у пацієнта продовжують спостерігатися будь-які з визначених реакцій при дозі 20 мг/м<sup>2</sup>.

#### Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Кабазитаксел значною мірою метаболізується у печінці. У пацієнтів з легкою дисфункцією печінки (загальний вміст білірубину перевищує верхню межу норми (ВМН) від  $>1$  до  $\leq 1,5$  раз або рівень АСТ  $>1,5 * \text{ВМН}$ ) необхідно зменшити дозу кабазитакселу до 20 мг/м<sup>2</sup>. 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  $\leq 3,0 * \text{ВМН}$ ) максимальна переносима доза (МПД) препарату становила 15 мг/м<sup>2</sup>. Якщо передбачене лікування препаратом у пацієнтів з помірною дисфункцією печінки, доза кабазитакселу має не перевищувати 15 мг/м<sup>2</sup>. Проте наразі доступні обмежені дані з ефективності лікування на тлі застосування такої дози препарату.

Кабазитаксел не дозволяється застосовувати пацієнтам з тяжкою дисфункцією печінки (загальний вміст білірубину  $> 3 * \text{ВМН}$ ) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції нирок. Кабазитаксел мінімально виводиться через нирки. У пацієнтів з порушенням функції нирок, які не потребують гемодіалізу, коригування дози препарату не показане. У пацієнтів у термінальній стадії захворювання нирок (кліренс креатиніну (CLCR)  $< 15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), з огляду на їхній стан та обмежений обсяг доступних даних, необхідно застосовувати препарат з обережністю та здійснювати ретельний контроль під час лікування (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку. Рекомендації щодо спеціальної корекції дози препарату Кабазитаксел для пацієнтів літнього віку відсутні (див. також розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Однчасне застосування лікарських засобів. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, які є потужними індукторами або інгібіторами CYP3A (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти. Безпечність та ефективність застосування препарату Кабазитаксел дітям та підліткам не встановлені.

#### Спосіб застосування.

Запобіжні заходи, яких слід вжити перед маніпуляціями з лікарським засобом або його введенням. Із препаратом Кабазитаксел повинен працювати тільки персонал, спеціально навчений роботі з цитотоксичними засобами. Вагітних працівників не слід допускати до маніпуляцій з ним. Особливі запобіжні заходи щодо маніпуляцій з препаратом Кабазитаксел описані у підрозділі «Особливі запобіжні заходи при утилізації та інші маніпуляції з препаратом».

Інструкції з приготування препарату та його введення подані в підрозділі «Особливі запобіжні заходи при утилізації та інші маніпуляції з препаратом».

Особливі запобіжні заходи при утилізації та інші маніпуляції з препаратом. Як і з будь-яким іншим протипухлинним засобом, слід бути обережним під час роботи та приготування розчинів Кабазитаксел, застосовувати герметизуючі пристрої, індивідуальне захисне спорядження



(наприклад рукавички) та здійснювати підготовчі маніпуляції. У разі контакту 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.

Будь-який невикористаний препарат або залишковий матеріал слід утилізувати відповідно до існуючих вимог.

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

Концентрат для приготування розчину для інфузій завжди слід розводити **повним** вмістом флакону з розчинником, який постачається у комплекті, перш ніж додавати препарат до інфузійного розчину.

Перед початком змішування та розведення препарату уважно та **ПОВНІСТЮ** слід прочитати цей розділ. Для отримання готового до застосування розчину препарату Кабазитаксел необхідно виконати його розведення в ДВА етапи. Слід дотримуватися інструкцій з приготування розчину, наведених нижче.

**Примітка.** І флакон з концентратом препарату Кабазитаксел 60 мг/1,5 мл (об'єм наповнення: 73,2 мг кабазитакселу/1,83 мл), і флакон з розчинником (об'єм наповнення: 5,67 мл) містять надлишки рідин, що необхідно для компенсації втрати цих рідин у процесі приготування розчину. Такий надлишковий об'єм наповнення дозволяє після додавання **ВСЬОГО** вмісту флакона з розчинником, що постачається в комплекті, отримати розчин, що містить 10 мг/мл кабазитакселу.

Для приготування розчину для інфузій необхідно в асептичних умовах виконати розведення за два етапи згідно з наведеними нижче вказівками.

**Етап 1. Перше розведення концентрату для приготування розчину для інфузій за допомогою розчинника, що постачається в комплекті.**

- **Етап 1.1.** Флакон з концентратом та флакон з розчинником, що постачається у комплекті, оглядають візуально. Концентрований розчин має бути прозорим.



**Етап 1.2.** В асептичних умовах за допомогою шприца з голкою відібрати **весь** вміст флакона з розчинником, частково нахиливши флакон.



- **Етап 1.3.** Ввести весь обсяг розчинника у відповідний флакон з концентратом. При введенні розчинника слід по можливості звести до мінімуму піноутворення. Для цього розчинник слід вводити повільно, спрямовуючи струмінь на внутрішню стінку

флакона з концентратом. Після розведення отриманий розчин містить 10 мг/мл кабазитакселу.



**Етап 1.4.** Витягнути шприц з голкою та обережно перемішати вміст флакона, перевертаючи його в руках до отримання прозорого однорідного розчину. Це може зайняти приблизно 45 секунд.



**Етап 1.5.** Розчину дати постояти близько 5 хвилин, після чого слід переконатися, що він є однорідним і прозорим. Піна може зберігатися навіть після цього періоду часу, це цілком нормально.



Ця отримана суміш концентрат-розчинника містить 10 мг/мл кабазитакселу (принаймні 6 мл об'єму, який можна вилучити). Одразу після цього (не пізніше ніж через 1 годину) необхідно виконати друге розведення згідно з вказівками розділу «Етап 2».

Для приготування призначеної пацієнтові дози може знадобитися більше ніж один флакон суміші концентрату з розчинником.

**Етап 2. Друге (фінальне) розведення для отримання готового до застосування розчину для інфузій.**

**Етап 2.1.** В асептичних умовах відібрати необхідну кількість суміші концентрату з розчинником (10 мг/мл кабазитакселу) за допомогою градуйованого шприца з голкою. Наприклад, для приготування дози 45 мг препарату Кабазитаксел знадобиться 4,5 мл суміші концентрату з розчинником, підготовленої згідно з вказівками розділу «Етап 1».

Після приготування попередньо розведеного розчину, як це описано в розділі «Етап 1», на стінках флакона може залишатися піна, тому при відбиранні з нього розчину бажано занурювати голку шприца глибоко в розчин.



Суміш концентрату з розчинником, 10 мг/мл

- **Етап 2.2.** Вводити препарат у стерильний інфузійний контейнер, що не містить полівінілхлориду (ПВХ), в якому знаходиться або 5 % розчин глюкози для інфузій, або розчин хлориду натрію для інфузій 9 мг/мл (0,9 %). Концентрація розчину для інфузій має становити від 0,10 мг/мл до 0,26 мг/мл.



Необхідна кількість суміші концентрату з розчинником

5% розчин глюкози для інфузій або розчин хлориду натрію для інфузій 9 мг/мл (0,9%)

- **Етап 2.3.** Відокремити шприц і перемішати вміст інфузійного пакету або флакона, погойдуючи його в руках.



- **Етап 2.4.** Перед застосуванням цього розчину для інфузій, як і всіх парентеральних лікарських засобів, необхідно оглянути його візуально. Розчин, в якому був виявлений осад, застосовувати не слід.



Кожен флакон концентрату містить 60 мг кабазитакселу у 1,5 мл номінального об'єму (фактичний об'єм наповнення: 73,2 мг кабазитакселу/1,83 мл). Такий об'єм наповнення був спеціально передбачений при розробці препарату Кабазитаксел для того, щоб компенсувати втрату рідини у процесі приготування преміксу. Цей надлишковий об'єм дозволяє після розведення **повним** вмістом флакона з розчинником для препарату Кабазитаксел, що постачається в комплекті, отримати мінімальний об'єм преміксу, що вилучається, 6 мл, в якому буде міститися 10 мг/мл препарату Кабазитаксел, що відповідає заявленій кількості – 60 мг в одному флаконі.

- Номінальний об'єм кожного флакона розчинника – 4,5 мл (фактичний об'єм наповнення – 5,67 мл). Такий об'єм наповнення був спеціально передбачений при розробці форми випуску цього лікарського засобу, і цей надлишковий об'єм дозволяє після додавання **всього** вмісту флакона з розчинником до вмісту флакона з концентратом для приготування розчину препарату Кабазитаксел отримати премікс з концентрацією 10 мг/мл препарату Кабазитаксел.

Розчин для інфузій має бути використаний одразу. Однак при дотриманні умов зберігання, описаних у розділі «Термін придатності», розчин є придатним до застосування протягом ще деякого періоду часу. Перед застосуванням готового розчину для інфузій, як і всіх парентеральних лікарських засобів, необхідно оглянути його візуально. Оскільки даний розчин є перенасиченим, з часом він може кристалізуватися. Такий розчин не придатний до застосування і має бути утилізований.

Під час виконання інфузії рекомендується використовувати вбудований фільтр з номінальним діаметром пор 0,22 мкм (який також можуть вказувати як 0,2 мкм).

Не слід використовувати інфузійні контейнери, що містять ПВХ, або інфузійні системи, що містять поліуретан, для приготування та введення препарату Кабазитаксел.

Не слід змішувати препарат Кабазитаксел з будь-якими іншими лікарськими засобами, окрім зазначених вище.

Весь невикористаний обсяг лікарського засобу та відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

*Діти.*

Безпечність та ефективність препарату Кабазитаксел дітям віком до 18 років не встановлені.

### ***Передозування.***

Відомих антидотів до препарату Кабазитаксел немає. Очікувані ускладнення передозування можуть включати загострення побічних реакцій у вигляді пригнічення кісткового мозку та шлунково-кишкових розладів. 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.***

*Короткий опис профілю безпеки.*

Безпечність застосування препарату Кабазитакселу поєднанні з преднізоном або преднізолоном оцінювалась у 371 пацієнта з гормонорезистентним метастатичним раком передміхурової залози, які отримували 25 мг/м<sup>2</sup> препарату Кабазитаксел 1 раз на 3 тижні в ході рандомізованого відкритого контрольованого дослідження фази III. Пацієнти отримали в середньому по 6 курсів препарату Кабазитаксел.

До найчастіших ( $\geq 10\%$ ) побічних реакцій усіх ступенів належали анемія (97,3%), лейкопенія (95,7%), нейтропенія (93,5%), тромбоцитопенія (47,4%) та діарея (46,6%). Найчастішими ( $\geq 5\%$ ) побічними реакціями  $\geq$  III ступеня у групі пацієнтів, які приймали препарат Кабазитаксел, були нейтропенія (81,7%), лейкопенія (68,2%), анемія (10,5%), фебрильна нейтропенія (7,5%), діарея (6,2%).

68 пацієнтів (18,3%), які приймали препарат Кабазитаксел, припинили лікування через побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією, що призвела до припинення прийому препарату Кабазитаксел, була нейтропенія.

Список побічних реакцій у вигляді таблиці.

Побічні реакції подано в таблиці 2 відповідно до класів систем органів MedDRA та частоти їх виникнення. Вираженість побічних реакцій визначалася згідно зі СТСАЕ 4,0 (ступінь  $\geq$  III = G $\geq$  3). Частоту визначено таким чином: дуже часто ( $\geq$  1/10), часто ( $\geq$  1/100 – <1/10), нечасто ( $\geq$  1/1000 – <1/100), рідкісні ( $\geq$  1/10000 – <1/1000), дуже рідкісні (<1/10000), невідомо (неможливо визначити, виходячи з доступних даних).

Таблиця 2

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

Система органів	Побічні реакції	Усі ступені n (%)		Ступінь $\geq$ III n (%)
		Дуже часто	Часто	
Інфекційні та паразитарні захворювання	Септичний шок		4 (1,1)	4 (1,1)
	Сепсис		4 (1,1)	4 (1,1)
	Целюліт		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
З боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія <sup>a*</sup>	347 (93,5)		303 (81,7)
	Анемія <sup>a</sup>	361 (97,3)		39 (10,5)
	Лейкопенія <sup>a</sup>	355 (95,7)		253 (68,2)
	Тромбоцитопенія <sup>a</sup>	176 (47,4)		15 (4)
	Фебрильна нейтропенія		28 (7,5)	28 (7,5)
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)	2 (0,5)
З боку психіки	Неспокій		11 (3)	0
	Сплутаність свідомості		5 (1,3)	0
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)
З боку органів зору	Кон'юнктивіт		5 (1,3)	0
	Посилене сльозовиділення		5 (1,3)	0
З боку органів слуху та рівноваги	Відчуття шуму у вухах		5 (1,3)	0
	Вертиго		5 (1,3)	0
З боку серця*	Миготлива аритмія		4 (1,1)	2 (0,5)

Система органів	Побічні реакції	Усі ступені n (%)		Ступінь ≥ III n (%)
		Дуже часто	Часто	
	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
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
	Гастроєзофагеальна 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)
	З боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція	37 (10)	
Сухість шкіри			9 (2,4)	0
Еритема			5 (1,3)	0
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)
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)

Система органів	Побічні реакції	Усі ступені n (%)		Ступінь ≥ III n (%)
		Дуже часто	Часто	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Біль у ділянці таза		7 (1,9)	1 (0,3)
Загальні розлади та реакції у місці введення	Підвищена втомлюваність	136 (36,7)		18 (4,9)
	Астенія	76 (20,5)		17 (4,6)
	Пірексія	45 (12,1)		4 (1,1)
	Периферичні набряки		34 (9,2)	2 (0,5)
	Запалення слизової оболонки		22 (5,9)	1 (0,3)
	Біль		20 (5,4)	4 (1,1)
	Біль у грудях		9 (2,4)	2 (0,5)
	Набряки		7 (1,9)	1 (0,3)
	Озноб		6 (1,6)	0
	Загальне нездужання		5 (1,3)	0
Результати досліджень	Зменшення маси тіла		32 (8,6)	0
	Підвищення рівня аспаратамінотрансферази		4 (1,1)	0
	Підвищення рівня трансаміназ		4 (1,1)	0

<sup>a</sup> За результатами оцінки лабораторних показників.

\* Див. детальний опис нижче.

Нейтропенія та супутні клінічні прояви. Частота нейтропенії  $\geq$  III 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. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Розлади з боку серця та аритмії. Серед розладів з боку серця у пацієнтів, які приймали кабазитаксел, частіше спостерігались випадки усіх ступенів тяжкості. Із цих випадків у 6 пацієнтів (1,6 %) виникали серцеві аритмії  $\geq$  III ступеня. Частота тахікардії у групі лікування кабазитакселом становила 1,6 %, при цьому не зареєстровано жодного випадку тахікардії  $\geq$  III ступеня. Частота виникнення миготливої аритмії у групі лікування кабазитакселом становила 1,1 %. У групі лікування кабазитакселом частіше спостерігались випадки серцевої недостатності, при цьому про термін розвитку цього ускладнення повідомлялось у 2 пацієнтів (0,5 %). Один пацієнт у групі кабазитакселу помер через серцеву недостатність. Повідомлялось 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.

Інші відхилення від норми лабораторних показників. Частота анемії  $\geq$  III ступеня, підвищення рівнів АСТ, АЛТ та білірубіну, виходячи з аналізу відхилень від норми лабораторних показників, становили відповідно 10,5 %, 0,7 %, 0,9 % та 0,6 %.

Шлунково-кишкові розлади. Повідомлялося про випадки розвитку коліту, ентероколіту, гастриту, нейтропенічного ентероколіту. Також спостерігалися випадки розвитку шлунково-

кишкової кровотечі та перфорації, паралітичної та механічної кишкової непрохідності (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку респіраторної системи. Були зареєстровані випадки інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту і інтерстиціального захворювання легень, які можуть мати летальний наслідок, частота виникнення невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку. Із 371 пацієнта, які приймали препарат Кабазитакселв ході дослідження раку передміхурової залози, вік 240 пацієнтів був 65 років і старше, включаючи 70 пацієнтів віком старше 75 років.

Повідомлення про нижчезазначені побічні реакції були на 5% і більше частішими серед пацієнтів віком старше 65 років порівняно з молодшими пацієнтами: підвищена втомиваність (40,4 % порівняно з 29,8 %), нейтропенія (24,2 % порівняно з 17,6 %), астения (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 %) та дегідратація (6,7 % порівняно з 1,5 %).

У пацієнтів віком  $\geq 65$  років порівняно з молодшими пацієнтами була вищою частота таких побічних реакцій за ступенем тяжкості  $\geq$  III: 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. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Після відкриття. Флакони з концентратом і розчинником слід використати негайно після відкриття. Якщо препарат не використали одразу ж після відкриття, то відповідальність за тривалість та умови зберігання відкритих флаконів несе користувач.

Після початкового розведення концентрату розчинником. Показано, що розчин після початкового розведення залишався хімічно та фізично стабільним протягом 1 години за умови зберігання при температурі навколишнього середовища 15-30 °C. З точки зору мікробіології розведений розчинником концентрат слід використати негайно. Якщо його не використали негайно після приготування, то відповідальність за тривалість та умови зберігання несе користувач. Зазвичай розведений розчинником концентрат можна зберігати протягом не більше 24 годин при температурі +2-+8 °C, окрім випадків, коли розведення відбувалось у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

- Після остаточного розведення у пакеті/флаконі для інфузій. Показано, що інфузійний розчин залишався хімічно та фізично стабільним упродовж 8 годин (включаючи 1 годину інфузії) за умови зберігання при температурі навколишнього середовища і впродовж 48 годин при зберіганні інфузійного розчину охолодженим.

З точки зору мікробіології інфузійний розчин слід використати негайно. Якщо інфузійний розчин не використали негайно після приготування, то відповідальність за тривалість та умови зберігання несе користувач. Зазвичай інфузійний розчин можна зберігати протягом не більше 24 годин при температурі +2-+8 °C, окрім випадків, коли розведення відбувалось у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C. Не заморожувати.

Умови зберігання після розведення – див. розділ «Термін придатності».

**Несумісність.** Завжди слід розбавляти препарат Кабазитаксел наданим у комплекті розчинником перед додаванням його до інфузійного розчину. 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.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.