ЛП-№(009743)-(РГ-RU) от 14.04.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ИНТАКСЕЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Интаксел

Международное непатентованное наименование: паклитаксел

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл концентрата содержит:

Действующее вещество:

Паклитаксел 6,00 мг

Вспомогательные вещества:

Макрогола глицерилрицинолеат (касторовое масло полиоксиэтилированное), безводный этанол

Описание

Прозрачный, от бесцветного до слегка желтоватого цвета, вязкий раствор.

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

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом, получаемым биосинтетическим путем.

Механизм действия связан со способностью стимулировать сборку микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру за счет подавления деполимеризации и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

аномальных скоплений, или «связок», микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звезд микротрубочек во время митоза.

По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

Фармакокинетика

Абсорбция

Концентрация паклитаксела в плазме крови после внутривенного введения уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой.

Распределение

Фармакокинетика паклитаксела определялась после инфузий препарата в дозах 135 и 175 мг/м^2 на протяжении 3 и 24 ч. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела вариабельны и зависят от дозы и длительности введения: от 13,0 до 52,7 ч., от 12,2 до 23,8 л/ч/м^2 соответственно. Средний объем распределения составляет от 198 до 688 л/м^2.

При множественных курсах лечения кумуляция паклитаксела не отмечена.

Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89 %.

Биотрансформация

В исследованиях in vitro на микросомах печени выявлено, что паклитаксел метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C8 до 6-альфа- гидроксипаклитаксела и при участии изофермента CYP3A4 до 3-пара-гидроксипаклитаксела и 6-альфа, 3-пара-дигидроксипаклитаксела.

Элиминация

После внутривенной инфузии паклитаксела (15-275 мг/м^2) на протяжении 1; 6 или 24 ч. 1,3-12,6 % введенной дозы выводилось почками в неизменном виде. После 3-часовой инфузии радиоактивного паклитаксела в дозах 225-250 мг/м^2, в течение 120 ч. 14% радиоактивности было выведено почками, 71% - кишечником. 5% введенной радиоактивности выводилось кишечником в неизменном виде, остальную часть составляли метаболиты, главным образом, 6-альфагидроксипаклитаксел.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Показания к применению

Рак яичников

- Терапия 1-ой линии в комбинации с препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или с остаточной опухолью (более 1 см) после проведения исходной лапаротомии.
- Терапия 2-ой линии у пациентов с метастатическим раком яичников после стандартной терапии, не приведшей к положительному результату.

Рак молочной железы

- Адъювантная терапия у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения;
- Терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком после рецидива заболевания в течение 6 месяцев после начала проведения адъювантной терапии, с включением препаратов антрациклинового ряда, при отсутствии противопоказаний для их применения;
- Терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимически подтвержденным 2+ или 3+ уровнем экспрессии HER-2;
- Терапия 2-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии. Предшествующая терапия должна включать препараты антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения.

Немелкоклеточный рак легкого

- Терапия 1-ой линии в комбинации с цисплатином или в виде монотерапии у пациентов, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии.

Саркома Калоши, обусловленная СПИДом

- Терапия 2-ой линии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к паклитакселу или любому из вспомогательных веществ, входящему в состав препарата, особенно к макрогола глицерилрицинолеату (касторовому маслу полиоксиэтилированному);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями;
- Исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1000/мкл у пациентов с саркомой Калоши, обусловленной СПИДом;
- Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (нет достаточных данных по эффективности и безопасности препарата).

С осторожностью: тромбоцитопения (менее 100000/мкл), печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелое течение ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), аритмии.

Способ применения и дозы

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами H1- и H2-гистаминовых рецепторов, например:

- 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата Интаксел или
- 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30-60 минут до введения препарата Интаксел, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения препарата Интаксел.

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Интаксел назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов – 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом Интаксел следует снизить дозу на 20% (на 25% у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рак яичников

Терапия первой линии

- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с последующим введением препарата платины

или

- 1 раз в 3 недели: 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии с последующим введением препарата платины.

Терапия второй линии (монотерапия)

- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии.

Рак молочной железы

Адъювантная терапия проводится после стандартного комбинированного лечения.

Препарат Интаксел вводится в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии.

Всего рекомендуется проведение 4-х курсов терапии с интервалом 3 недели.

Терапия первой линии

- монотерапия: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.
- комбинированная терапия:
- С трастузумабом: на следующий день после введения первой дозы трастузумаба – 175 мг/м^2 препарата Интаксел в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, при хорошей переносимости трастузумаба – сразу же после введения последующих доз трастузумаба.
- С доксорубицином (50 мг/м^2): через 24 часа после введения доксорубицина – 220 мг/м^2 препарата Интаксел в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Терапия второй линии

175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

Немелкоклеточный рак легких

комбинированная терапия:

175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели

или

135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели.

монотерапия

175 мг/м^2 - 225 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Саркома Калоши, обусловленная СПИДом

Терапия второй линии

135 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3-х часов, каждые 2 недели (45-50 мг/м^2 в неделю). В зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов с далеко зашедшей формой СПИДа, рекомендуются следующие меры:

- снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг;
- применение препарата Интаксел только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл крови, тромбоцитов - 75 000/мкл;
- при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) или тяжелой периферической нейропатии – уменьшение дозы препарата Интаксел на 25% при последующих курсах терапии;
- при необходимости - назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Применение при нарушении функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью и связанным с нею повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессии III-IV степени) рекомендуется коррекция дозы препарата Интаксел.

Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

Таблица 1: Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени			
Степень печеночной недостаточности			
Активность «печеночных» трансаминаз		Концентрация* билирубина в сыворотке крови	Доза** препарата Интаксел
24 часовая инфузия			
< 2 х ВГН	и	≤ 1,5 мг/дл	135 мг/м^2
2-< 10 х ВГН	и	≤ 1,5 мг/дл	100 мг/м^2
< 10 х ВГН	и	1,6 – 7,5 мг/дл	50 мг/м^2
≥ 10 х ВГН	или	> 7,5 мг/дл	Не рекомендуется
3-х часовая инфузия			
< 10 х ВГН	и	≤ 1,25 х ВГН	175 мг/м^2
< 10 х ВГН	и	1,26 – 2,0 х ВГН	135 мг/м^2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

< 10 x ВГН	и	2,01 – 5,0 ВГН	90 мг/м^2
≥ 10 x ВГН	Или	> 5,0 x ВГН	Не рекомендуется

* различия в концентрации билирубина между 3- и 24-часовой инфузией обусловлены различиями в дизайне клинических исследований.

**рекомендуемые дозы для первого курса терапии; корректировка дозы при последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости препарата.

ВГН - верхняя граница нормы.

Приготовление раствора для инфузий

При приготовлении, хранении и введении препарата Интаксел следует пользоваться оборудованием, которое не содержит поливинилхлорида (ПВХ): например, из стекла, полипропилена или полиолефина. Раствор препарата готовят разведением концентрата до конечной концентрации паклитаксела от 0,3 до 1,2 мг/мл. В качестве разбавляющего раствора могут быть использованы: 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, 5% раствор декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида, 5% раствор декстрозы в растворе Рингера. Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя.

При введении препарата следует использовать систему с мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 мкм).

Приготовленные растворы стабильны в течение 27 часов при хранении при комнатной температуре (около 25 °С) и комнатном освещении (с учетом времени инфузии).

Побочное действие

Нежелательные реакции, как правило, не отличаются по частоте и тяжести при лечении рака яичников, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого или саркомы Капоши.

Однако у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, чаще, чем обычно, отмечаются и тяжелее протекают инфекции (в том числе оппортунистические), угнетение кроветворения, фебрильная нейтропения.

Частота и выраженность нежелательных реакций носят дозозависимый характер.

Монотерапия:

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ В 0002)

(≥1/10), часто (≥ 1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Примечание: звездочкой отмечены пострегистрационные данные о нежелательных реакциях.

Инфекции и инвазии

Очень часто: инфекции (в основном верхних дыхательных и мочевыводящих путей), в т. ч. фатальные;

Нечасто: септический шок;

*Редко**: сепсис, перитонит, пневмония.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: миелосупрессия, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, кровотечение;

*Редко**: фебрильная нейтропения;

*Очень редко**: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром;

Частота неизвестна: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (часто в сочетании с сепсисом и полиорганной недостаточностью).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень часто: реакции гиперчувствительности легкой степени тяжести (преимущественно покраснение кожи и сыпь);

Нечасто: серьезные реакции гиперчувствительности, требующие дополнительного лечения (снижение/повышение артериального давления (АД), ангионевротический отек, респираторный дистресс синдром, генерализованная крапивница, озноб, боль в спине, в груди, животе, конечностях, тахикардия, обильное потоотделение);

*Редко**: анафилактические реакции (в том числе, с летальным исходом);

*Очень редко**: анафилактический шок.

Нарушения метаболизма и питания

*Очень редко**: анорексия;

*Частота неизвестна**: синдром лизиса опухоли.

Психические нарушения

*Очень редко**: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: нейротоксические эффекты (преимущественно периферическая нейропатия)[#];

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Редко#*: моторная нейропатия (умеренно выраженная слабость дистальных мышц, трудность при выполнении точных движений);

*Очень редко**: вегетативная нейропатия (проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией)#, эпилептические припадки типа «grand mal», судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

Данные нежелательные реакции могут сохраняться в течение более 6 месяцев после прекращения применения паклитаксела.

Нарушения со стороны органа зрения

*Очень редко**: поражение зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома), особенно при превышении рекомендуемых доз;

*Частота неизвестна**: макулярный отек, фотопсия, отложения в стекловидном теле.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

*Очень редко**: потеря слуха, шум в ушах, вертиго, ототоксичность.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: изменения на ЭКГ;

Часто: брадикардия;

Нечасто: инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада и обморок, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией;

Редко: сердечная недостаточность;

*Очень редко**: фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: снижение артериального давления (АД);

Нечасто: тромбоз, тромбофлебит, повышение артериального давления (АД);

*Очень редко**: шок;

*Частота неизвестна**: флебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Редко**: дыхательная недостаточность, эмболия легочной артерии, фиброз легких, интерстициальная пневмония, одышка, плевральный выпот;

*Очень редко**: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, воспаление слизистых оболочек;

*Редко**: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

панкреатит;

*Очень редко**: мезентериальный тромбоз, псевдомембранозный колит, нейтропенический колит, запор, эзофагит, асцит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

*Очень редко**: некроз печени, печеночная энцефалопатия (имеются единичные сообщения о летальном исходе вследствие развития перечисленных осложнений).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция (алопеция возникала у 87 % пациентов и развивалась стремительно. У большинства пациентов с признаками развития алопеции следует ожидать потери более 50 % волос);

Часто: незначительные преходящие изменения ногтей и кожи (нарушение пигментации, обесцвечивание ногтевого ложа);

*Редко**: кожный зуд, сыпь, эритема, флебит, воспаление подкожной жировой клетчатки, эксфолиация кожи, некроз и фиброз кожи, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии;

*Очень редко**: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (пациентам, получающим терапию препаратом, следует избегать прямого попадания солнечного света, пользоваться солнцезащитными средствами, в том числе на руках и ногах);

Частота неизвестна:* склеродермия, кожная красная волчанка, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто: артралгия, миалгия;

*Частота неизвестна**: системная красная волчанка.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: реакции в месте введения (локализованный отек, боль, эритема, индурация кожи в месте инъекции). В случае экстравазации паклитаксела возможно развитие фиброза и некроза кожи, воспаления подкожной клетчатки;

*Редко**: лихорадка, дегидратация, астения, отек, слабость.

Лабораторные и инструментальные данные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Часто: выраженное увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови;

Нечасто: повышение концентрации билирубина в плазме крови;

*Редко**: повышение концентрации креатинина в плазме крови.

Комбинированная терапия:

Паклитаксел в сочетании с цисплатином в первой линии химиотерапии рака яичников

Частота и степень тяжести нейротоксичности, артралгии/миалгии и гиперчувствительности была несколько выше по сравнению с терапией циклофосфамидом и цисплатином. При этом проявления миелосупрессии отмечаются реже и менее выражены при введении паклитаксела в течение 3 ч с последующим введением цисплатина по сравнению с химиотерапией циклофосфамидом с последующим введением цисплатина.

Проявления тяжелой нейротоксичности при применении в комбинации с цисплатином в дозе 75 мг/м^2 поверхности тела отмечаются реже при использовании паклитаксела в дозе 135 мг/м^2 поверхности тела в виде 24-часовой инфузии, чем при его введении в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела в виде 3-часовой инфузии.

Паклитаксел в сочетании с доксорубицином в химиотерапии рака молочной железы

Отмечались случаи застойной сердечной недостаточности у пациентов, ранее не получавших химиотерапии. У пациентов, предварительно получавших курсы химиотерапии, особенно с применением антрациклинов, часто отмечались нарушение сердечной деятельности, уменьшение фракции выброса из левого желудочка и недостаточность функции желудочков. В редких случаях отмечался инфаркт миокарда.

Частота и тяжесть нейтропении, анемии, нейропатии, артралгии/миалгии, астении, лихорадки и диареи была выше на фоне терапии паклитакселом в дозе 220 мг/м^2 в сочетании с доксорубицином в дозе 50 мг/м^2 по сравнению со стандартной химиотерапией по схеме FAC (фторурацил 500 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2). Кроме того, чаще наблюдается развитие систолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса ≥20 % (15 % по сравнению с 10 % на фоне FAC). Развитие сердечной недостаточности отмечалось менее чем у 1 % пациентов в обеих группах. При этом развитие тошноты и рвоты на фоне паклитаксела в сочетании с доксорубицином отмечалось реже, вероятно, вследствие профилактического назначения глюкокортикостероидов с целью предупреждения развития реакций гиперчувствительности к паклитакселу.

Паклитаксел в сочетании с трастузумабом в терапии рака молочной железы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

По сравнению с монотерапией паклитакселом чаще отмечается развитие сердечной недостаточности, инфекционных осложнений, озноба, лихорадки, кашля, сыпи, артралгии, тахикардии, диареи, повышения артериального давления (АД), носовых кровотечений, акне, инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, случайных травм, бессонницы, ринита, синусита и реакций в месте введения. Отчасти повышение частоты развития нежелательных явлений может быть объяснено увеличением числа курсов и длительности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией паклитакселом. Развитие тяжелых нежелательных явлений наблюдалось с одинаковой частотой.

Применение паклитаксела в комбинации с трастузумабом для терапии второй линии (после препаратов антрациклинового ряда) приводило к повышению частоты и тяжести нарушений сердечной деятельности (в редких случаях - со смертельным исходом) по сравнению с монотерапией паклитакселом. В большинстве случаев побочные эффекты были обратимы после назначения соответствующего лечения.

Паклитаксел в сочетании с лучевой терапией

У пациентов, которым одновременно назначали паклитаксел и лучевую терапию, отмечались случаи лучевого пневмонита.

Передозировка

Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение: симптоматическое. Антидот к паклитакселу неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Цисплатин:

При введении паклитаксела после цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, а клиренс паклитаксела ниже на 20%, чем при введении цисплатина после паклитаксела.

Доксорубицин:

При применении паклитаксела в комбинации с доксорубицином может повышаться содержание доксорубицина и его активного метаболита доксорубицинола в сыворотке крови. Такие побочные эффекты, как нейтропения и стоматит, выражены сильнее при применении паклитаксела перед введением доксорубицина, а также при проведении более длительной инфузии, чем рекомендовано.

Субстраты, индукторы и ингибиторы CYP2C8 и CYP3A4:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании препарата Интаксел на фоне лечения субстратами (например, мидазолам, буспирон, фелодипин, ловастатин, элетриптан, силденафил, симвастатин, триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, кетоконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир) данных изоферментов.

Прочие взаимодействия:

Повышенный риск развития фатальной системной вакцинной болезни возможен при совместном применении с живыми вакцинами. Применение живых вакцин у пациентов с иммуносупрессией не рекомендовано.

Особые указания

Применение препарата Интаксел должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

Препарат Интаксел следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата Интаксел больным должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H_1 - и H_2 - гистаминовых рецепторов. Если препарат Интаксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить препарат Интаксел, а затем цисплатин.

Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности

Менее чем у 1% пациентов, несмотря на проведённую премедикацию, при лечении паклитакселом отмечались серьезные реакции гиперчувствительности. Частота и тяжесть таких реакций не зависела от дозы и схемы введения препарата. При развитии тяжелых реакций наиболее часто наблюдалось удушье, приливы, боль в груди, тахикардия, а также абдоминальные боли, боли в конечностях, повышенное потоотделение, повышение артериального давления (АД).

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Интаксел следует немедленно прекратить и при необходимости назначить симптоматическое лечение; в таких случаях нельзя назначать повторные курсы лечения препаратом.

Реакции в месте введения

Во время внутривенного введения паклитаксела наблюдались следующие обычно легкие реакции в месте введения: отек, боль в месте введения, эритема, чувствительность в месте

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

введения, уплотнение в месте введения, кровоизлияния, которые могут привести к развитию воспаления подкожной жировой клетчатки. Такие реакции чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-х часовой. В некоторых случаях начало таких реакций наблюдалось как во время инфузии, так и через 7-10 дней после нее.

Миелосупрессия

Подавление функции костного мозга (главным образом нейтропения) зависит от дозы и схемы применения паклитаксела и является основной токсической реакцией, ограничивающей дозу препарата. При введении цисплатина в дозе 75 мг/м^2 и паклитаксела в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой инфузии в клиническом исследовании III фазы у пациенток с раком яичников тяжелая нейротоксичность и тяжелая нейтропения (число нейтрофилов <500/мкл) отмечается чаще, чем при введении паклитаксела в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, т.е. длительность инфузии имеет большее влияние на риск развития миелосупрессии, чем доза. У пациентов с предшествующей рентгенотерапией в анамнезе нейтропения развивалась реже и в более легкой степени, и не усугублялась по мере накопления препарата в организме. В клиническом исследовании у пациенток с раком яичников риск возникновения нейтропении 4-й степени и фебрильной нейтропении при применении комбинации паклитаксел + цисплатин был выше, чем в контрольной группе, получавшей комбинацию цисплатина и циклофосфамида. Случаи развития инфекций наблюдались очень часто и иногда со смертельным исходом, включая сепсис, пневмонию и перитонит.

Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые осложненные инфекции. У пациентов с иммуносупрессией, пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, была отмечена по меньшей мере одна оппортунистическая инфекция.

Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, рекомендовано для пациентов, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения.

Снижение числа тромбоцитов ниже 100 000/мкл отмечалось по меньшей мере раз за все время терапии паклитакселом, иногда содержание тромбоцитов было ниже 50 000/мкл.

Отмечены также случаи кровотечений, большинство из которых были локальными, и частота их возникновения не связывалась с дозой паклитаксела и схемой введения.

При применении препарата Интаксел необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат больным с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения препаратом Интаксел, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20 % (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25 %).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Снижение, повышение артериального давления (АД) и брадикардия, наблюдающиеся во время введения паклитаксела, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение артериального давления (АД) и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений реполяризации, синусовой тахикардии, синусовой брадикардии и экстрасистол. В тяжелых случаях, лечение препаратом Интаксел следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Интаксел используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Случаи **тяжелых нарушений сердечной проводимости** были отмечены при лечении паклитакселом. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости больным следует назначать соответствующую терапию наряду с постоянным ЭКГ- мониторингом сердечно-сосудистой системы.

Влияние на нервную систему

Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. При лечении паклитакселом часто отмечалась периферическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. Частота развития периферической нейропатии увеличивалась по мере накопления паклитаксела в организме. Случаи парестезии часто наблюдались в виде гиперестезии. При отмеченной тяжелой нейропатии рекомендуется снижение дозы на 20 % при последующих курсах лечения (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25 %). Периферическая нейропатия может быть причиной прекращения терапии препаратом Интаксел. Симптомы нейропатии уменьшались или полностью исчезали в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом. Развитие нейропатии при предшествующей терапии не является противопоказанием для назначения препарата Интаксел.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Редко отмечались случаи нарушения вызванного потенциала зрительного нерва у пациентов со стойким повреждением зрительного нерва.

Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Интаксел.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Легкие и средней тяжести случаи тошноты/рвоты, диареи, мукозита очень часто отмечались у всех пациентов. Случаи развития мукозита зависели от схемы введения паклитаксела и чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-часовой.

Редкие случаи нейтропенического энтероколита (тифлита), несмотря на совместное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора наблюдались у пациентов, применяющих паклитаксел в виде монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью представляют собой группу риска, связанной с токсичностью побочных эффектов, особенно миелосупрессии III - IV степени. Следует установить тщательный контроль за состоянием пациента и при необходимости рассмотреть вопрос о корректировке дозы препарата.

Вакцинация

При совместном применении паклитаксела и живых вирусных вакцин возможно потенцирование репликации вакцинного вируса и/или могут усиливаться побочные эффекты при применении вакцин, поскольку нормальные защитные механизмы могут быть угнетены по причине применения паклитаксела. Вакцинация живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих паклитаксел, может привести к развитию тяжелых инфекций. Иммунный ответ пациента при введении такой вакцины может быть снижен.

Следует избегать применения живых вакцин у таких пациентов и получить консультацию специалиста.

Фертильность

Принимая во внимание возможный мутагенный эффект от применения паклитаксела, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом Интаксел и в течение 6 месяцев после окончания терапии. Также по причине возможного снижения фертильности у мужчин, может быть рекомендована криоконсервация спермы для возможности зачатия ребенка в будущем.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Прочее

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

Препарат Интаксел является цитотоксическим веществом, при работе с которым необходимо соблюдать осторожность, пользоваться перчатками и избегать попадания препарата на кожу или слизистые оболочки, которые в таких случаях необходимо тщательно промыть мылом и водой, либо (глаза) большим количеством воды.

Вспомогательные вещества

Безводный этанол

Данный лекарственный препарат содержит этанол (безводный этанол) 393 мг в 1 мл препарата, что соответствует 9,9 мл 5 % пива и 4,1 мл 12 % вина.

Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией. Алкоголь в данном лекарственном препарате может нарушить эффекты других лекарств. Алкоголь в данном лекарственном препарате может повлиять на способность управлять автомобилем и работу с механизмами.

Макрогола глицерилрицинолеат (касторовое масло полиоксиэтилированное)

Может вызывать тяжелые аллергические реакции.

Влияние на способность к управлению автомобилем и работу с движущимися механизмами

Препарат Интаксел содержит этанол, поэтому в период лечения следует воздерживаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами.

Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата Интаксел может также оказывать негативное воздействие на способность к концентрации внимания.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл.

По 5 мл, 16,7 мл, 25 мл, 43,4 мл и 50 мл во флаконы из прозрачного стекла, тип I (USP), закрытые резиновой пробкой из хлорбутилкаучука под обкатку алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой flip-off. По одному флакону на пластиковой подложке или без нее, покрытому пленкой или без нее, помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия/ Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Germany

Else-Kroener-Strasse 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Germany

Наименование, адрес производителя лекарственного средства

Фрезениус Каби Онколоджи Лимитед, Индия

Виллидж Кишанпура, П.О. Гуру Мажра, Техсил Налагарх, район Солан (Х.П.)-174101, Индия.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Фрезениус Каби»,

125167 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37, корпус 9, ЭТ.3, ПОМ. XXIV, КОМ.15

Тел.: +7 (495) 988-45-78

Электронная почта: drugsafety-ru@fresenius-kabi.com