ЛП-№(005016)-(РГ-RU) от 28.03.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Паклитаксел-Эбеве

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Паклитаксел-Эбеве.

Международное непатентованное или группировочное наименование (МНН): паклитаксел.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: паклитаксел - 6,000 мг;

вспомогательные вещества: макрогола глицерилрицинолеат (касторовое масло полиоксиэтилированное) - 522,396 мг; этанол безводный - 401,664 мг.

Описание: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

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

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фармакодинамика

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом природного происхождения, получаемым полусинтетическим путем из растения Тис Ягодный (Taxus Baccata).

Механизм действия препарата связан с его способностью стимулировать "сборку" микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки.

Дозозависимо подавляет костномозговое кроветворение. Обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

Фармакокинетика

После внутривенного (в/в) введения паклитаксела наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата в плазме крови.

Фармакокинетические свойства паклитаксела изучались при в/в введении препарата в дозе 135 мг/м^2 и 175 мг/м^2 в течение 24 ч и 3 ч соответственно. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) варьирует от 3,0 ч до 52,7 ч, общий клиренс препарата составляет от 11,6 л/ч/м^2 до 24,0 л/ч/м^2 и снижается вместе с плазменной концентрацией паклитаксела. Средний объем распределения в равновесном состоянии составляет 198-688 л/м^2, что отражает выраженное внесосудистое распределение препарата. При увеличении дозы паклитаксела с 135 мг/м^2 до 175 мг/м^2 и сокращении времени инфузии до 3 ч отмечаются нелинейные фармакокинетические параметры, показатель максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) увеличивается на 75 %, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) -

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

на 81 %. При повторных инфузиях препарат не кумулирует.

В исследованиях *in-vitro* связь с белками плазмы крови составляет 89-98 %. Прием циметидина, ранитидина, дексаметазона, дифенгидрамина не влияет на связь паклитаксела с белками плазмы крови.

Метаболизируется в печени путем гидроксилирования с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2C8 и/или CYP3A4 (с образованием метаболитов 6α-OH-паклитаксела, 3-пара-OH-паклитаксела и 6α3-пара-дигидроксипаклитаксела).

Почками выводится 1,3-12,6 % от введенной дозы, остальная часть выводится преимущественно с желчью через кишечник. Фармакокинетические параметры препарата при введении в дозе 135 мг/м^2 в течение 3 ч при проведении гемодиализа существенно не изменяются.

Показания к применению

Рак яичников

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

Рак молочной железы (РМЖ)

- адъювантная терапия у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения;
- терапия первой линии у пациентов с поздней стадией рака или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 первой 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 HER2;
- терапия второй 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 (НМРЛ)

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

Саркома Капоши (СК), обусловленная СПИДом

- терапия второй линии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к паклитакселу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав», особенно к макрогола глицерилрицинолеату (полиоксиэтилированному касторовому маслу);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- исходное содержание нейтрофилов менее $1,5*10^9$/л у пациентов с солидными опухолями, менее $1,0*10^9$/л у пациентов с СК, обусловленной СПИДом;
- неконтролируемые тяжелые сопутствующие инфекции у пациентов с СК.

С осторожностью

- тромбоцитопения менее $100*10^9$/л;
- печеночная недостаточность;
- острые инфекционные заболевания (в т. ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес);
- тяжелое течение ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, аритмии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контролируемых исследований применения паклитаксела у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты паклитаксела. Поэтому беременным женщинам не следует применять паклитаксел.

Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко, поэтому во избежание токсического действия препарата на младенца, в период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Способ применения и дозы

Внутривенно (в/в). Для предупреждения развития тяжелых реакций гиперчувствительности перед введением паклитаксела ***всем пациентам должна проводиться премедикация*** с использованием глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов и антагонистов H_2-гистаминовых рецепторов, например по следующей схеме:

Препарат	**Доза**	**Применение <u>до введения паклитаксела</u>**
Дексаметазон	20 мг* внутрь или в/в	Внутрь: за 12 ч и 6 ч ИЛИ Внутривенно: за 30-60 минут однократно
Дифенгидрамин**	50 мг в/в	За 30-60 минут
Циметидин ИЛИ Ранитидин	300 мг в/в 50 мг в/в	За 30-60 минут

* у пациентов с саркомой Капоши – от 8 до 20 мг

** или эквивалентная доза других антигистаминных препаратов

Паклитаксел может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Доза и схема применения препарата подбираются индивидуально.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Правила приготовления раствора для инфузий

При приготовлении, хранении и введении препарата Паклитаксел-Эбеве 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 мг/мл 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 с размером пор не более 0,22 мкм.

Правила и сроки хранения приготовленного раствора указаны в *разделе «Особые указания»*.

Для снижения риска образования осадка раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после разведения и избегать чрезмерной тряски, вибраций и взбалтывания. Инфузионная система должна быть тщательно промыта перед использованием. В процессе введения необходимо регулярно контролировать внешний вид раствора и, при обнаружении осадка, прекращать инфузию.

Химиотерапия первой линии рака яичников

Рекомендуется комбинированная схема лечения паклитакселом и цисплатином в одном из следующих режимов дозирования:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии, после чего вводится цисплатин в дозе 75 мг/м^2 поверхности тела.
- паклитаксел в дозе 135 мг/м^2 поверхности тела путем 24-часовой в/в инфузии, после чего вводится цисплатин в дозе 75 мг/м^2 поверхности тела.

Интервалы между курсами – 3 недели.

Химиотерапия второй линии рака яичников

Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий. Интервалы между курсами – 3 недели.

Адъювантная химиотерапия РМЖ

Паклитаксел назначают после стандартного комбинированного лечения. Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии. 4 курса с интервалами между курсами 3 недели.

Химиотерапия первой линии РМЖ

- Монотерапия: Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий. Интервалы между курсами – 3 недели.
- В случае комбинированного применения с доксорубицином (в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела) паклитаксел необходимо вводить через 24 часа после введения доксорубицина. Рекомендуемая доза паклитаксела – 220 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий. Интервалы между курсами – 3 недели.
- В случае комбинированного применения с трастузумабом паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

3-часовых в/в инфузий. Интервал между курсами – 3 недели. Паклитаксел можно вводить на следующий день после введения первой дозы трастузумаба или немедленно после введения последующих доз, если предшествующие дозы трастузумаба хорошо переносились.

Химиотерапия второй линии РМЖ

Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий. Интервалы между курсами – 3 недели.

Химиотерапия распространенного НМРЛ

комбинированная терапия:

- Паклитаксел вводится в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий, после чего вводится цисплатин в дозе 80 мг/м^2. Интервалы между курсами – 3 недели.

или

- Паклитаксел вводится в дозе 135 мг/м^2 поверхности тела путем 24-часовых в/в инфузий, после чего вводится препарат платины. Интервалы между курсами – 3 недели.

монотерапия: 175–225 мг/м^2 поверхности тела в виде 3-часовой внутривенной инфузии. Интервалы между курсами – 3 недели.

Химиотерапия саркомы Капоши (СК), обусловленной СПИДом

Терапия второй линии

Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 135 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий, каждые 3 недели или в дозе 100 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий, каждые 2 недели.

В зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов с далеко зашедшей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

формой СПИДа рекомендуются следующие меры:

– снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг;

– применение паклитаксела только при содержании нейтрофилов не менее $1,0*10^9$/л, тромбоцитов - не менее $75*10^9$/л);

– при тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов менее $0,5*10^9$/л на протяжении 7 суток и более) или тяжелой периферической нейропатии – уменьшение дозы паклитаксела на 25 % при последующих курсах терапии;

– при необходимости – назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Последующие дозы паклитаксела подбираются индивидуально в зависимости от переносимости терапии. Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения паклитакселом назначаются только после восстановления количества нейтрофилов до количества не менее $1,5*10^9$/л (не менее $1,0*10^9$/л у пациентов с СК, обусловленной СПИДом), а тромбоцитов – не менее $100*10^9$/л (не менее $75*10^9$/л у пациентов с СК, обусловленной СПИДом). Пациентам, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения с количеством нейтрофилов менее $0,5*10^9$/л на протяжении 7 суток и более или тяжелая периферическая нейропатия, следующие дозы препарата следует уменьшить на 20 % (на 25 % в случае СК, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

Особые категории пациентов

Применение при нарушении функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

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* паклитаксела
24-часовая инфузия			
< 2 x ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	135 мг/м^2
(2 - < 10) x ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	100 мг/м^2
< 10 x ВГН	и	28–129 мкмоль/л	50 мг/м^2
≥ 10 x ВГН	или	> 129 мкмоль/л	Не рекомендуется
3-часовая инфузия			
< 10 x ВГН	и	≤ 22 x ВГН	175 мг/м^2
< 10 x ВГН	и	(22–35) x ВГН	135 мг/м^2
< 10 x ВГН	и	(35–86) x ВГН	90 мг/м^2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

≥ 10 x ВГН	или	> 86 x ВГН	Не рекомендуется

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

ВГН – верхняя граница нормы

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 (≥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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

*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)[#];

*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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 АД;

нечасто: тромбоз, тромбофлебит, повышение 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Желудочно-кишечные нарушения

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 РМЖ

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 недостаточности, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 РМЖ

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 нежелательные реакции были обратимы после назначения соответствующего лечения.

Паклитаксел в сочетании с лучевой терапией

У пациентов, которым одновременно назначали паклитаксел и лучевую

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

терапию, отмечались случаи лучевого пневмонита.

Передозировка

Симптомы: угнетение функции костного мозга, периферическая нейропатия, воспаление и изъязвление слизистых оболочек.

Лечение: симптоматическое, следует тщательно контролировать состояние пациента. Антидот к паклитакселу неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Цисплатин снижает общий клиренс паклитаксела на 20 %, поэтому при комбинированной химиотерапии паклитаксел необходимо вводить до цисплатина. Более выраженная миелосупрессия наблюдается в случае, когда паклитаксел вводят после цисплатина. При комбинированной химиотерапии (паклитаксел и цисплатин) риск развития почечной недостаточности выше, чем при монотерапии цисплатином.

Одновременное назначение с *циметидином, ранитидином, дексаметазоном или дифенгидрамином* не влияет на связь паклитаксела с белками плазмы крови.

Поскольку элиминация *доксорубицина* и его активных метаболитов может снижаться при сокращении временного интервала между введениями паклитаксела и доксорубицина, паклитаксел необходимо вводить через 24 ч после доксорубицина. Такие побочные эффекты, как нейтропения и стоматит, выражены сильнее при применении паклитаксела перед введением доксорубицина, а также при проведении более длительной инфузии, чем рекомендовано.

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов цитохрома Р450

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

CYP3A4 и CYP2C8, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании паклитаксела 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.

Полиоксиэтилированное касторовое масло, входящее в состав препарата, может вызвать экстракцию ди-(2-гексил)фталата (ДЭГП) из пластифицированных поливинилхлоридных (ПВХ) контейнеров, причем степень вымывания ДЭГП увеличивается при увеличении концентрации раствора и времени. Поэтому при приготовлении, хранении и введении препарата Паклитаксел-Эбеве следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из ПВХ.

Прочие взаимодействия:

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

Особые указания

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

Паклитаксел-Эбеве может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Доза и схема применения препарата подбирается индивидуально. Перед введением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

паклитаксела должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами и антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов. Если Паклитаксел-Эбеве применяется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить паклитаксел, а затем цисплатин (см. *раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*).

Реакции гиперчувствительности

Так как на фоне применения паклитаксела возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности, необходимо наличие соответствующего оснащения и препаратов для проведения поддерживающей терапии. С целью профилактики их развития перед применением препарата следует проводить соответствующую премедикацию (см. *раздел «Способ применения и дозы»*).

Тяжелые реакции гиперчувствительности могут проявляться такими симптомами, как одышка, снижение АД, ангионевротический отек, генерализованная крапивница. Их развитие отмечается менее чем у 1 % пациентов, предположительно, их основным медиатором является гистамин. В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности инфузия паклитаксела должна быть немедленно прекращена, следует проводить симптоматическое лечение. Продолжать терапию препаратом не следует.

Реакции в месте введения

Во время внутривенного введения препарата наблюдались следующие обычно легкие реакции в месте введения: отек, боль в месте введения, эритема, чувствительность в месте введения, уплотнение в месте введения, кровоизлияния, которые могут привести к развитию целлюлита. Такие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

реакции чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-часовой инфузии. 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 препарата и является основной токсической реакцией, ограничивающей дозу препарата. Так, например, при введении цисплатина в дозе 75 мг/м^2 поверхности тела и паклитаксела в дозе 175 мг/ м^2 поверхности тела в виде 3-часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении паклитаксела в дозе 135 мг/м^2 поверхности тела в виде 24-часовой инфузии, то есть 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. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении паклитаксела в комбинации с цисплатином по сравнению с монотерапией цисплатином. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Снижение числа тромбоцитов ниже $100*10^9$/л отмечалось по меньшей мере раз за все время терапии паклитакселом, иногда содержание тромбоцитов было ниже $50*10^9$/л. Отмечены также случаи кровотечений, большинство из которых были локальными, и частота их возникновения не связывалась с дозой паклитаксела и схемой введения.

При применении паклитаксела необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат больным с содержанием нейтрофилов менее $1,5*10^9$/л и менее $1,0*10^9$/л у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее $100*10^9$/л ($75*10^9$/л у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

При развитии тяжелой нейтропении (менее $0,5*10^9$/л) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения паклитакселом при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20 % (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, – на 25 %).

Угнетение кроветворения и печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью увеличивается риск развития тяжелой (III-IV степени) миелосупрессии. Не существует доказательств увеличения гематотоксичности препарата у пациентов с печеночной недостаточностью минимальной выраженности при инфузии паклитаксела в течение 3 ч. При увеличении времени инфузии и наличии умеренной или тяжелой печеночной недостаточности риск развития тяжелой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

миелосупрессии возрастает. Следует тщательно контролировать состояние таких пациентов. Клинические данные по применению препарата у пациентов с тяжелым холестазом отсутствуют. Не следует вводить паклитаксел пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Сообщалось о редких случаях развития тяжелых нарушений внутрисердечной проводимости на фоне монотерапии паклитакселом. В случае их развития необходимо проводить коррекцию этих осложнений, тщательно контролировать показатели сердечной деятельности. На фоне введения препарата могут возникать снижение или повышение АД, брадикардия, как правило, бессимптомные и не требующие лечения. Снижение АД и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений реполяризации, таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В тяжелых случаях лечение паклитакселом следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контролировать основные показатели жизнедеятельности организма, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Развитие тяжелых нарушений чаще наблюдалось у пациентов с НМРЛ, по сравнению с пациентами с диагнозом рака молочной железы или яичников.

Особенно тщательно следует контролировать состояние сердечной деятельности у пациентов, получающих терапию паклитакселом в сочетании с доксорубицином или трастузумабом по поводу метастатического РМЖ. Следует оценить исходные показатели электрокардиограммы, эхокардиограммы и/или сцинтиграфии миокарда, а также данные физикального осмотра и анамнез пациента. В процессе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

терапии состояние сердца следует оценивать каждые 3 месяца. В случае выявления нарушения функционального состояния миокарда, в том числе бессимптомного, следует тщательно оценить соотношение польза/риск проведения дальнейшей терапии, учитывая риск развития необратимого повреждения миокарда. В случае продолжения лечения состояние миокарда необходимо контролировать каждые 1-2 курса.

Влияние на нервную систему

Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. Развитие периферической нейропатии часто наблюдается на фоне применения паклитаксела, однако развитие тяжелой нейропатии отмечается редко. Частота развития периферической нейропатии увеличивалась по мере накопления препарата в организме. Случаи парестезии часто наблюдались в виде гиперстезии. В случае развития тяжелой нейропатии рекомендуется снижение дозы препарата на 20 % (на 25 % при лечении пациентов с СК, обусловленной СПИДом). Периферическая нейропатия может быть причиной прекращения терапии паклитакселом. Симптомы нейропатии уменьшались или полностью исчезали в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом. Развитие нейропатии при предшествующей терапии не является противопоказанием для назначения паклитаксела. У пациентов с НМРЛ и раком яичников, получающих паклитаксел в первой линии терапии в виде 3-часовой инфузии с последующим введением цисплатина, развитие симптомов тяжелой нейротоксичности отмечается чаще по сравнению с монотерапией паклитакселом или циклофосфамидом в сочетании с цисплатином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Следует принимать во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Паклитаксел-Эбеве.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Легкие и средней тяжести случаи тошноты/рвоты, диареи, мукозита очень часто отмечались у пациентов. Случаи развития мукозита зависели от схемы введения препарата 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 монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Сообщалось о редких случаях развития псевдомембранозного колита на фоне применения паклитаксела у пациентов, не получавших антибиотикотерапию. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза у пациентов с тяжелой или персистирующей диареей, возникающей на фоне или вскоре после применения препарата.

У пациентов с СК сообщалось о редких случаях развития тяжелого мукозита. В этих случаях необходимо снижение дозы препарата на 25 %.

Лучевая терапия

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Меры предосторожности при хранении, разведении и применении препарата

При работе с препаратом Паклитаксел-Эбеве необходимо соблюдать осторожность. Разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Этим должен заниматься подготовленный персонал. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора паклитаксела на кожу и слизистые оболочки, в частности, пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При вдыхании паров или распыленных растворов паклитаксела сообщалось о возникновении одышки, боли в груди, ощущения жжения в горле, тошноты. При попадании паклитаксела на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть их мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды.

Препарат нельзя замораживать, поскольку при этом в нем может образовываться осадок. Такой осадок обычно растворяется при нагреве флакона до комнатной температуры (25 °С). Если же раствор в ранее замороженном флаконе остается мутным или в нем присутствует нерастворимый осадок, препарат применять нельзя, такой флакон должен быть уничтожен.

После вскрытия флакона до разведения препарат Паклитаксел-Эбеве сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 28 дней в случае хранения при температуре 25 °С и хранении в защищенном от света месте. *После разведения* препарат Паклитаксел-Эбеве, разведенный в 5 % растворе глюкозы или 5 % растворе глюкозы в растворе Рингера, сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 7 дней в случае хранения при температуре от 5 °С до 25 °С, 14 дней – при разведении в 0,9 % растворе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

натрия хлорида. С микробиологической точки зрения раствор для инфузий следует вводить сразу же после приготовления. Если раствор не используется сразу после приготовления, время хранения не должно превышать 24 ч при температуре 2-8 °С, если только раствор не готовился в контролируемых асептических условиях.

Следует избегать случайного внутриартериального введения препарата, так как в исследованиях на животных было показано, что в этих случаях возможно развитие тяжелых реакций со стороны перфузируемых тканей.

Вакцинация

При совместном применении препарата Паклитаксел-Эбеве 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 препарата Паклитаксел-Эбеве. Вакцинация живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих препарат Паклитаксел-Эбеве, 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 препарата Паклитаксел-Эбеве, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом Паклитаксел-Эбеве и в течение 6 месяцев после окончания терапии. Также по причине возможного снижения фертильности у мужчин может быть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

рекомендована криоконсервация спермы для возможности зачатия ребенка в будущем.

Вспомогательные вещества

Препарат Паклитаксел-Эбеве содержит этанол (0,4 г в 1 мл). Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам и группам высокого риска, таким 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.

Препарат содержит макрогола глицерилрицинолеат (касторовое масло полиоксиэтилированное), который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Паклитаксел-Эбеве содержит этанол (0,4 г в 1 мл), кроме того, на фоне применения препарата возможно проявление таких побочных эффектов, как головная боль, головокружение, сонливость, поэтому после применения препарата следует воздержаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности. Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата также может снижать способность к концентрации внимания.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов

Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые применялись

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

для приготовления раствора для инфузий и введения препарата Паклитаксел-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 6 мг/мл

Первичная упаковка

По 5 мл, 16,7 мл, 25 мл, 35 мл или 50 мл во флаконы из бесцветного стекла, укупоренные пробками из бромбутилкаучука под алюминиевой обкаткой, закрытые защитной полипропиленовой крышкой.

Вторичная упаковка

По одному флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29525
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: ФАРЕВА Унтерах ГмбХ, Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах-ам-Аттерзее, Австрия.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.70;

телефон: (495) 660 75 09, факс: (495) 660 75 10.