МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000007-181120
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СИНДАКСЕЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Синдаксел

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: лимонная кислота безводная 2,00 мг, макрогола глицерилрицинолеат (Cremophor® EL) 527,00 мг, этанол (спирт этиловый (абсолютный)) до 920 мг (эквивалентно 1,00 мл).

Описание

Прозрачная слегка вязкая жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом, получаемым полусинтетическим 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, пакситаксел индуцирует образование 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

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

Фармакокинетика паклитаксела определялась после инфузий препарата в дозах 135 и 175 мг/м^2 на протяжении 3 и 24 часов. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела вариабельны и зависят от дозы и длительности введения: от 13,0 - 52,7 часов, 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%.

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

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

Показания к применению

Рак яичников

- терапия первой линии в комбинации с препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или 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

- адъювантная терапия у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартной комбинированной терапии;
- терапия первой 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 первой линии у пациентов с поздней стадией рака или 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 HER-2;

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

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

• терапия второй линии.

Противопоказания

• повышенная чувствительность к паклитакселу или любому компоненту, входящему в состав препарата, особенно к макрогола глицерилрицинолеату (полиоксиэтилированному касторовому маслу);

• исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл крови у пациентов с солидными опухолями;

• исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1000/мкл крови у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом;

• сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши;

• беременность и период грудного вскармливания;

• детский возраст (нет достаточных данных по безопасности и эффективности препарата).

С осторожностью

Тромбоцитопения (менее 100000/мкл крови), печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания (в том числе опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелое течение ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), аритмии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного

вскармливания.

Способ применения и дозы

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов, например:

• 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата Синдаксел или

• 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30-60 минут до введения препарата Синдаксел, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения препарата Синдаксел.

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Синдаксел назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов 100000/мкл (75000/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 Синдаксел следует снизить дозу на 20% (на 25% у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

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-х часовой внутривенной 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 Синдаксел 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 Синдаксел 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/м2 препарата Синдаксел в виде 3-х часовой 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.

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

Терапия второй линии

135мг/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 Синдаксел только при содержании нейтрофилов не менее 1000 /мкл крови, тромбоцитов - 75000/мкл;

– при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) или тяжелой периферической нейропатии - уменьшение дозы препарата Синдаксел 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) рекомендуется коррекция дозы препарата. Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

Таблица №1. Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушением функции печени

Степень печеночной недостаточности			
Активность печеночных трансаминаз		Концентрация билирубина в сыворотке крови[а]	Доза препарата[ъ]
24-часовая инфузия			
<2xВГН	и	≤ 1.5 мг/дл	135 мг/м^2
2-< 10х ВГН	и	≤1.5 мг/дл	100 мг/м^2
< 10xВГН	и	1.6 - 7.5 мг/дл	50 мг/м^2
≥ 10 х ВГН	или	>7.5 мг/дл	не рекомендуется
3-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
< 10 х ВГН	и	2.01-5.0 х ВГН	90 мг/м^2
> 10 ВГН	или	> 5.Ох ВГН	не рекомендуется

[а] Различия в концентрации билирубина между 3 - и 24-часовой инфузией обусловлены различиями в дизайне клинических исследований

[б] 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

Раствор для инфузий готовят непосредственно перед введением, разводя концентрат 0,9% раствором натрия хлорида, либо 5% раствором декстрозы, либо 5% раствором декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, либо 5% раствором декстрозы в растворе Рингера до конечной концентрации от 0,3 до 1,2 мг/мл. Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя, причем после фильтрования опалесценция раствора сохраняется.

При приготовлении, хранении и введении препарата Синдаксел следует использовать оборудование, которое не содержит деталей из пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ). Пластификатор диэтилгексилфталат (ДЭГФ/DEHP), содержащийся в пластифицированном ПВХ, может высвобождаться при воздействии макрогола глицерилрицинилолеата, который является вспомогательным компонентом препарата.

Препарат Синдаксел следует вводить через систему со встроенным мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 мкн).

Если невскрытые флаконы помещаются в холодильник, может образоваться осадок, который вновь растворяется при незначительном перемешивании (или без перемешивания) по достижении комнатной температуры. Качество продукта при этом не ухудшается. Если раствор остается мутным или если отмечается наличие нерастворимого осадка, флакон следует уничтожить.

Побочное действие

Побочные эффекты, 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.

Побочные эффекты при монотерапии:

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со следующей шкалой: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

Примечание: звездочкой отмечены постмаркетинговые данные о побочных эффектах.

Со стороны органов кроветворения: очень часто - миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения; редко* - фебрильная нейтропения; очень редко* - острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром.

Со стороны иммунной системы: очень часто - незначительные реакции повышенной чувствительности, в основном проявляющиеся в виде гиперемии («приливов» крови) и кожной сыпи; нечасто - выраженные реакции повышенной чувствительности, требующие лечения (например, снижение артериального давления, ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб); редко* - анафилактические реакции (в том числе, с летальным исходом); очень редко* - анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: очень часто - нейротоксичность (главным образом, периферическая нейропатия, которая может продолжаться более 6 месяцев после прекращения применения паклитаксела); редко* - двигательная нейропатия (приводящая к

незначительной слабости конечностей); очень редко* - спутанность сознания, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией, эпилептические припадки типа *grand mal*, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - изменения на ЭКГ, снижение артериального давления; часто - брадикардия; нечасто - повышение артериального давления, тромбоз, тромбофлебит, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда; редко* - сердечная недостаточность; очень редко* - фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, шок.

Со стороны дыхательной системы: редко* - одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии; очень редко* - кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, рвота, диарея, мукозит; редко* - кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит; очень редко* - тромбоз брыжеечной артерии, псевдомембранозный колит, нейтропенический колит, эзофагит, запор, асцит, анорексия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко* - гепатонекроз (с летальным исходом), печеночная энцефалопатия (с летальным исходом).

Со стороны органа зрения: очень редко* - обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома или глазная мигрень), фотопсия, деструкция стекловидного тела глаза; частота неизвестна* - макулярный отек.

Со стороны органа слуха: очень редко* - потеря слуха, шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение), ототоксичность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция; часто - временные незначительные изменения кожи и ногтей; редко* - зуд, сыпь, эритема, флебит, воспаление подкожной жировой клетчатки, эксфолиация кожи, некроз и фиброз кожи, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии; очень редко* - синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис; частота неизвестна* - склеродермия, кожная красная волчанка, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - артралгия, миалгия; частота

неизвестна* - системная красная волчанка.

Местные реакции: часто - локальный отек, боль, эритема, индурация.

Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы; нечасто - повышение концентрации билирубина; редко* - повышение концентрации сывороточного креатинина.

Прочие: очень часто - присоединение вторичных инфекций; нечасто - септический шок; редко* - пневмония, сепсис, перитонит, астения, общее недомогание, повышение температуры тела, обезвоживание, периферические отеки; частота неизвестна* - синдром лизиса опухоли.

Побочные эффекты при комбинированной терапии:

Препарат Синдаксел + цисплатин при терапии 1-ой линии рака яичников

Частота и степень тяжести нейротоксичности, артралгии/миалгии и гиперчувствительности выше по сравнению с терапией циклофосфамидом и цисплатином. Напротив, проявления миелосупрессии отмечаются реже и выражены слабее, чем при применении циклофосфамида и цисплатина.

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

Препарат Синдаксел + трастузумаб при терапии рака молочной железы

При применении препарата Синдаксел в комбинации с трастузумабом для терапии 1-ой линии метастатического рака молочной железы нижеперечисленные побочные эффекты отмечались чаще, чем при монотерапии препаратом Синдаксел: сердечная недостаточность, инфекции, озноб, лихорадка, кашель, сыпь, артралгия, тахикардия, диарея, повышение артериального давления, носовое кровотечение, акне, герпетические высыпания, случайные травмы, бессонница, ринит, синусит, реакции в месте введения. Применение препарата Синдаксел в комбинации с трастузумабом для терапии 2-ой линии (после препаратов антрациклинового ряда) приводило к повышению частоты и тяжести нарушений сердечной деятельности (в редких случаях со смертельным исходом) по сравнению с монотерапией препаратом Синдаксел. В большинстве случаев побочные эффекты были обратимы после назначения соответствующего лечения.

Препарат Синдаксел + доксорубицин при терапии 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.

Препарат Синдаксел + лучевая терапия

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

Передозировка

Симптомы: угнетение функции костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение: симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 изоферментов CYP2C8 и CYP3A4:

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании паклитаксела на фоне лечения субстратами указанных изоферментов (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).

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 Синдаксел должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Препарат Синдаксел следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата больным должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H_1 и H_2 - гистаминовых рецепторов. Если препарат Синдаксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить препарат Синдаксел, а затем цисплатин.

Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности

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

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Синдаксел 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 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 реакции чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-часовой. В некоторых случаях начало таких реакций наблюдалось как вовремя 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 и препарата Синдаксел в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении препарата Синдаксел 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. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации препарат Синдаксел + цисплатин 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.

Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, рекомендовано для пациентов, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения. Снижение числа тромбоцитов ниже 100000/мкл отмечалось по меньшей мере один раз за все время терапии препаратом Синдаксел, иногда содержание тромбоцитов было ниже 50000/мкл. Отмечены также случаи кровотечений, большинство из которых были локальными, и частота их возникновения не связывалась с дозой препарата Синдаксел и схемой введения. При применении препарата Синдаксел необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат больным с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее 100000/мкл (75000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения препаратом Синдаксел, 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 и брадикардия, наблюдающиеся во время введения препарата Синдаксел, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение артериального давления 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

экстрасистолия. В тяжелых случаях лечение препаратом Синдаксел следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Синдаксел 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 препаратом Синдаксел. 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 препаратом Синдаксел часто отмечалась периферическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. Частота развития периферической нейропатии увеличивалась по мере накопления препарата в организме. Часто наблюдались случаи парестезии и 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 Синдаксел. 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 Синдаксел.

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 Синдаксел.

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 препарата и чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-х часовой.

Редкие случаи нейтропенического энтероколита (тифлита), несмотря на совместное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, наблюдались у пациентов, получающих препарат Синдаксел в виде монотерапии и в комбинации с другими

химиотерапевтическими препаратами.

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью представляют собой группу риска, связанную с токсичностью побочных эффектов, особенно миелосупрессии 3-4 степени. Следует установить тщательный контроль за состоянием пациента и при необходимости рассмотреть вопрос о корректировке дозы препарата.

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

Пациентам во время лечения препаратом Синдаксел и, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

Вакцинация

При совместном применении препарата Синдаксел 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 в связи с применением препарата Синдаксел. Вакцинация живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих препарат Синдаксел 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 Синдаксел, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом Синдаксел 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

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

Препарат Синдаксел является цитотоксическим веществом, при работе с которым необходимо соблюдать осторожность, пользоваться перчатками и избегать попадания препарата на кожу или слизистые оболочки, которые в случае контакта с препаратом

необходимо тщательно промыть мылом и водой, либо (глаза) большим количеством воды.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 6 мг/мл.

По 5 мл, 16,67 мл, 25 мл, 43,33 мл или 50 мл в стеклянный флакон (Eur. Ph , боросиликатное стекло, тип I), герметично укупоренный бромобутиловой резиновой пробкой с силикатным наполнителем (Eur. Ph. тип I) и обкатанный алюминиевым колпачком с пропиленовым диском. Флаконы могут быть покрыты прозрачным защитным слоем из термоусадочной пленки.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (флакон в картонной пачке).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Актавис Групп ПТС ехф., Исландия

Производитель

С.К. Синдан-Фарма С.Р.Л.,

11, Йон Михалаче бульвар, сектор 1, 011171 Бухарест, Румыния

или

Актавис Италия С.П.А.,

Виа Пастор, 10-20014 Нервиано (Милан), Италия

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Представитель фирмы  Крючкова И.Е.