ЛСР-001949/09 от 24.04.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАКСАКАД®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ТАКСАКАД®

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование:

Паклитаксел

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

действующее вещество: паклитаксел 6,0 мг,

вспомогательные вещества: макрогола глицерилрицинолеат 527,0 мг, лимонная кислота 2,0 мг, этанол до 1,0 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета вязкая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, алкалоид.

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Паклитаксел - цитостатический противораковый препарат из группы таксанов, получаемый полусинтетическим путем.

Механизм его действия связан с влиянием на процесс деления клетки за счет стимуляции сборки внутриклеточных структур – микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизации их структуры, подавления деполимеризации и торможения динамической реорганизации, что нарушает клеточное деление в М-фазе клеточного цикла.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений, или «связок», микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звездчатых скоплений 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 инфузии 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: 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 многократных 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-гидроксипаклитаксела и изофермента CYP3A4 до 3-парагидроксипаклитаксела 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 в неизмененном виде, остальную часть составляли метаболиты, главным образом, 6-альфагидроксипаклитаксел.

Показания к применению

Рак яичников

- терапия первой линии в комбинации с противоопухолевыми препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или с остаточной опухолью (более 1 см) после проведенной 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 химиотерапии;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

- 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 препаратом платины 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 1,5 × 10^9/л у пациентов с солидными опухолями;
- исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1,0 × 10^9/л у пациентов с саркомой Капоши, 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 безопасности и эффективности препарата).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

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

Беременность

Отсутствуют адекватные данные о применении паклитаксела у беременных женщин. В исследованиях на кроликах было показано, что паклитаксел обладает эмбрио- и фетотоксичностью. Как и в случае других цитотоксических лекарственных препаратов, введение паклитаксела беременным женщинам может причинить вред плоду. Применение препарата противопоказано при беременности. Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны быть проинформированы о возможных рисках, связанных с наступлением беременности на фоне лечения. Пациенты обоих полов и/или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и до 6 месяцев после завершения лечения паклитакселом.

Грудное вскармливание

Применение паклитаксела во время грудного вскармливания противопоказано. Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко. Грудное вскармливание должно быть прекращено на время терапии паклитакселом.

Фертильность

В исследованиях на крысах паклитаксел вызывал снижение фертильности. Пациентам мужского пола следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы перед началом лечения в связи с существующим риском необратимого бесплодия.

Способ применения и дозы

Паклитаксел вводится внутривенно в виде инфузий.

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов, например:

- 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата ТАКСАКАД®

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

или

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

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом ТАКСАКАД® назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1,5 × 10^9/л (1,0 × 10^9/л у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов – 100 × 10^9/л (75 × 10^9/л у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составило менее 0,5 × 10^9/л в течение более чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом ТАКСАКАД® 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-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 ТАКСАКАД® вводится в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии. Всего рекомендовано 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 ТАКСАКАД® в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, при хорошей переносимости трастузумаба – сразу же после введения последующих доз трастузумаба;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

- с доксорубицином (50 мг/м^2): через 24 часа после введения доксорубицина – 220 мг/м^2 препарата ТАКСАКАД® 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-х часовой инфузии, затем - препарат платины каждые 3 недели.

Монотерапия:

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

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

Терапия второй линии

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

или

- 100 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии 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 ТАКСАКАД® только при содержании нейтрофилов не менее 1,0 × 10^9/л крови, тромбоцитов – 75 × 10^9/л;
- При тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов менее 0,5 × 10^9/л крови в течение недели и более) или тяжелой периферической нейропатии – уменьшение дозы препарата ТАКСАКАД® 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 ТАКСАКАД®.

Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Таблица 1. Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушением функции печени.

Степень печеночной недостаточности			**Доза препарата ТАКСАКАД® (мг/м²) [b]**
Активность «печеночных» трансаминаз		**Концентрация билирубина в сыворотке крови (мг/дл)[a]**	
24-х часовая инфузия			
< 2 x ВГН	и	≤ 1.5	135
2 - < 10 x ВГН	и	≤ 1.5	100
< 10 x ВГН	и	1.6 – 7.5	50
≥ 10 x ВГН	или	> 7.5	Не рекомендуется
3-х часовая инфузия			
< 10 x ВГН	и	≤ 1.25 x ВГН	175
< 10 x ВГН	и	1.26 – 2.0 x ВГН	135
< 10 x ВГН	и	2.01 – 5.0 x ВГН	90
≥ 10 x ВГН	или	> 5.0 x ВГН	Не рекомендуется

[a] Различия в концентрации билирубина между 3- и 24-часовой инфузией обусловлены различиями в дизайне клинических исследований.
[b] Рекомендуемые дозы для первого курса терапии; корректировка дозы при последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости препарата.
ВГН = верхняя граница нормы.

Применение при нарушении функции почек

Исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились, на сегодняшний день недостаточно данных для предоставления рекомендаций по коррекцию дозы.

Применение у детей

Безопасность и эффективность паклитаксела у детей не установлены. Применение препарата у детей противопоказано.

Приготовление раствора для инфузии

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 ТАКСАКАД® следует использовать оборудование, которое не содержит деталей из пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ): например, из стекла, полипропилена или полиолефина. Пластификатор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

диэтилгексилфталат (ДЭГФ/DEHP), содержащийся в пластифицированном ПВХ, может высвобождаться при воздействии макрогола глицерилрицинолеата, который является вспомогательным компонентом препарата. Препарат ТАКСАКАД® следует вводить через систему со встроенным мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 мкм).

Если невскрытые флаконы с препаратом 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.

Растворы, полученные разведением препарата, не следует хранить!

После вскрытия флакона препарат дальнейшему хранению не подлежит.

Меры предосторожности при применении

Препарат ТАКСАКАД® 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.

Побочное действие

Нежелательные реакции паклитаксела, как правило, не отличаются по частоте и тяжести при лечении рака яичников, рака молочной железы, немелкоклеточного рак легкого или саркомы Капоши. Однако, у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, при применении препарата чаще, чем обычно, отмечаются и тяжелее протекают инфекции (в том числе оппортунистические), угнетение кроветворения, фебрильная нейтропения.

Побочные эффекты при монотерапии:

Частота возникновения нежелательных реакций 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).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто: миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения;

Редко: фебрильная нейтропения*;

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

Частота неизвестна: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Нарушения 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 (АД), ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб, тахикардия, боль в животе, боль в конечностях, профузное потоотделение и повышение АД);

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

Очень редко: анафилактический шок*;

Частота неизвестна: бронхоспазм.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: нейротоксичность (главным образом, периферическая нейропатия);

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*.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Очень часто: изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), снижение АД;

Часто: брадикардия;

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

Редко: сердечная недостаточность.

Очень редко: фибрилляция предсердий*, наджелудочковая тахикардия*, шок*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

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

Очень редко: кашель*.

Нарушения 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*.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: гепатонекроз (в том числе с летальным исходом)*, печеночная энцефалопатия (в том числе с летальным исходом)*.

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень редко: обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушение зрения (мерцательная скотома, или глазная мигрень)*;

Частота неизвестна: макулярный отек*, фотопсия*, деструкция стекловидного тела глаза*.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Очень редко: потеря слуха*, шум в ушах*, вертиго (вестибулярное головокружение)*, ототоксичность*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: алопеция;

Часто: временные незначительные изменения кожи и ногтей;

Редко: кожный 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*(пациенты, получающие терапию, должны применять и носить средства для защиты рук и ног от воздействия солнечных лучей);

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

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:

Очень часто: артралгия, миалгия.

Частота неизвестна: системная красная волчанка*.

Местные реакции:

Часто: локальный отек, боль, эритема, индурация.

Лабораторные данные:

Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы;

Нечасто: повышение концентрации билирубина;

Редко: повышение концентрации сывороточного креатинина*.

Прочие:

Очень часто: присоединение вторичных инфекций (в единичных случаях – с летальным исходом);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

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

Паклитаксел + цисплатин в 1-й линии терапии 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 паклитаксела в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, чем при его введении в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой инфузии.

Паклитаксел + трастузумаб в терапии рака молочной железы

При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались чаще, чем при монотерапии паклитакселом: сердечная недостаточность, инфекции, озноб, лихорадка, кашель, сыпь, артралгия, тахикардия, диарея, повышение АД, носовое кровотечение, акне, герпетические высыпания, случайные травмы, бессонница, ринит, синусит, реакции в месте введения.

Применение паклитаксела в комбинации с трастузумабом во 2-ой линии терапии (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 + доксорубицин в 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.

Паклитаксел + лучевая терапия

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

Побочные эффекты при лечении саркомы Капоши, обусловленной СПИДом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Частота и тяжесть нежелательных реакций при лечении саркомы Капоши в целом не отличались от таковых, наблюдавшихся при применении монотерапии паклитакселом для лечения других солидных опухолей. Однако, у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, чаще встречались и тяжелее протекали инфекции (в том числе оппортунистические), угнетение кроветворения и фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы

Миелосупрессия была основным токсическим эффектом, ограничивающим дозу препарата. Наиболее важным видом гематологической токсичности была нейтропения. В ходе первого цикла терапии тяжелая нейтропения (< 0,5 × 10^9/л) наблюдалась у 20% пациентов. За все время лечения тяжелая нейтропения была зарегистрирована у 39% пациентов. Нейтропения продолжалась более 7 дней у 41% пациентов, 30-35 дней – у 8% пациентов. У всех наблюдавшихся пациентов нейтропения разрешилась к 35 дню наблюдения. Частота нейтропении IV степени и продолжительностью 7 и более дней составила 22%.

Нейтропеническая лихорадка, связанная с паклитакселом, наблюдалась у 14% пациентов, в 1,3% циклов лечения. Сообщалось о 3 эпизодах сепсиса (2,8%) во время лечения паклитакселом, с летальным исходом.

Тромбоцитопения наблюдалась у 50% пациентов, у 9% пациентов наблюдалась тяжелая тромбоцитопения (< 50 × 10^9/л). У 14% пациентов был зарегистрирован по крайней мере один эпизод снижения числа тромбоцитов ниже 75 × 10^9/л за все время лечения. Эпизоды кровотечений, связанные с терапией паклитакселом, были зарегистрированы менее чем у 3% пациентов, все кровотечения были локализованными.

Анемия (содержание гемоглобина менее 110 г/л) наблюдалась у 61% пациентов, тяжелая анемия (содержание гемоглобина менее 80 г/л) – у 10% пациентов. Гемотрансфузии потребовались 21% пациентов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Среди пациентов с исходно нормальной функцией печени (> 50% из них получали ингибиторы протеазы), у 28%, 43% и 44%, соответственно, наблюдалось повышение концентрации гемоглобина, активности щелочной фосфатазы или АСТ. Случаи повышения каждого из параметров тяжелой степени наблюдались менее чем в 1% случаев.

Примечание: * отмечены пострегистрационные данные о нежелательных реакциях паклитаксела.

Передозировка

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

Лечение: симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Цисплатин

При рекомендованной схеме введения паклитаксела в качестве химиотерапии первой линии рака яичников препарат необходимо вводить перед введением цисплатина. В этом случае профиль безопасности паклитаксела не отличается от такового при монотерапии. При введении паклитаксела после введения 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 концентрация доксорубицина и его активного метаболита - доксорубицинола в сыворотке крови. Такие нежелательные реакции, 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 применении 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.

Результаты исследований фармакокинетики паклитаксела у пациентов с саркомой Капоши, получавших сопутствующую терапию несколькими препаратами, свидетельствуют о значительном снижении системного клиренса паклитаксела при одновременном применении нелфинавира и ритонавира, но не индинавира. Информации относительно взаимодействия паклитаксела с другими ингибиторами протеазы недостаточно. Поэтому паклитаксел необходимо с осторожностью назначать пациентам, которые получают сопутствующую терапию ингибиторами протеазы.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Особые указания

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

Поскольку во время введения возможна экстравазация препарата, рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг области инфузии на предмет выявления признаков возможной инфильтрации.

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

Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности

Менее чем у 1 % пациентов, несмотря на проведенную премедикацию, при лечении препаратом ТАКСАКАД® 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 АД.

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата ТАКСАКАД® 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 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 во время инфузии, так и через 7-10 дней после нее.

Следует избегать внутриартериального введения паклитаксела, поскольку в исследованиях местной переносимости у животных после внутриартериального введения наблюдались тяжелые тканевые реакции.

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 паклитаксела в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении паклитаксела в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, т.е. длительность инфузии оказывает более существенное 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 ТАКСАКАД® + 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 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 препарата ТАКСАКАД® необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат пациентам с содержанием нейтрофилов менее 1,5 × 10^9/л и менее 1,0 × 10^9/л при саркоме 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 препаратом ТАКСАКАД®, 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 АД и брадикардия, наблюдающиеся во время введения паклитаксела, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

препаратом ТАКСАКАД® следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат ТАКСАКАД® используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Были отмечены случаи тяжелых нарушений сердечной проводимости при лечении паклитакселом. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости пациентам 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 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 ТАКСАКАД®. 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 ТАКСАКАД®.

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 ТАКСАКАД®.

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-часовой.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Печеночная недостаточность

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

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

Информация о лечении паклитакселом пациентов с исходным тяжелым холестазом отсутствует. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени терапия паклитакселом запрещена.

Вакцинация

При совместном применении паклитаксела и живых вирусных вакцин возможно потенцирование репликации вакцинного вируса и/или могут усиливаться нежелательные реакции при применении вакцин, поскольку нормальные защитные механизмы могут быть угнетены по причине применения паклитаксела. Вакцинация живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих препарат ТАКСАКАД®, 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.

Контрацепция и фертильность

Принимая во внимание возможный мутагенный эффект от применения препарата ТАКСАКАД®, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом ТАКСАКАД® и в течение 6-и 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, механизмами

Препарат ТАКСАКАД® содержит этанол, поэтому в период лечения следует воздержаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами.

Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата ТАКСАКАД® 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, 23,3 мл, 25 мл, 35 мл,41,7 мл, 43,3 мл, 46 мл, 50 мл и 60 мл (при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

производстве на АО «БИОКАД») или по 5 мл, 16,7 мл, 23,3 мл, 25 мл, 35 мл, 41,7 мл, 43,3 мл, 46 мл и 50 мл (при производстве на ООО «ПК-137») во флаконы нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками с тефлоновым покрытием, с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку из картона, или по 1 флакону в контурную ячейковую упаковку из ПВХ пленки с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года 6 месяцев.

Препарат не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Производитель

АО «БИОКАД», Россия, 143422, Московская обл., г.о. Красногорск, с. Петрово-Дальнее, ул. Промышленная, д. 5, к. 2

ООО «ПК-137», Россия, 124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проезд 5557-й, д. 2

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Тел.: +7 (812) 380 49 33,

Факс: +7 (812) 380 49 34,

e-mail: biocad@biocad.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.04.2023 № 7623
(Входящий МЗ №4234721)

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

Руководитель направления регистрации
лекарственных средств в РФ и странах СНГ
АО «БИОКАД» Чуракова Н. В.

«_____» 20___ г.