ЛП-№(001450)-(РГ-RU) от 10.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Теватаксел, 100 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество:

1 флакон содержит: 100 мг паклитаксела.

После восстановления каждый мл полученной суспензии содержит 5 мг паклитаксела.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий.

Лиофилизированная масса от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых.

Препарат Теватаксел показан в качестве терапии второй и последующих линий у пациентов с метастатическим раком молочной железы, рефрактерным к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний), а также при рецидиве заболевания в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии.

Препарат Теватаксел в комбинации с гемцитабином показан в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат следует вводить только под наблюдением квалифицированного онколога в отделениях, предназначенных для лечения цитотоксическими препаратами. Он не должен заменяться другими лекарственными формами паклитаксела или применяться вместе с ними.

Режим дозирования

Рак молочной железы

Препарат Теватаксел вводят внутривенно капельно в течение 30 мин в дозе 260 мг/м^2 1 раз в 3 недели.

Изменение дозы препарата при лечении рака молочной железы

При развитии тяжелой нейтропении (число нейтрофилов менее 500/мм^3 в течение 1 недели или более) или тяжелой сенсорной невропатии необходимо снизить дозу препарата Теватаксел до 220 мг/м^2 при проведении всех последующих курсов терапии.

При повторном развитии тяжелой формы нейтропении или тяжелой сенсорной нейропатии необходимо снизить дозу до 180 мг/м^2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Теватаксел не следует применять до тех пор, пока количество нейтрофилов не восстановится до уровня выше 1500/мм^3. У пациентов с сенсорной нейропатией 3 степени следует приостановить лечение до уменьшения выраженности нейропатии до 1 или 2 степени с последующим снижением дозы препарата Теватаксел для всех последующих курсов терапии.

Аденокарцинома поджелудочной железы

Препарат Теватаксел в комбинации с гемцитабином вводят внутривенно. Препарат Теватаксел в дозе 125 мг/м^2 вводят в течение 30 мин в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Гемцитабин в рекомендуемой дозе 1000 мг/м^2 вводят в течение 30 мин сразу же по завершении введения препарата Теватаксел, в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Изменение дозы при лечении аденокарциномы поджелудочной железы

Таблица 1: Режим снижения дозы препаратов у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

Доза	**Доза препарата Теватаксел (мг/м^2)**	**Доза гемцитабина (мг/м^2)**
Полная доза	125	1000
Первое снижение дозы	100	800
Второе снижение дозы	75	600
Если требуется дополнительное снижение дозы	Прекратить лечение	Прекратить лечение

Таблица 2: Изменение дозы при появлении нейтропении и/или тромбоцитопении в начале или в середине цикла у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

День цикла	**Абсолютное число нейтрофилов (клеток/мм^3)**		**Число тромбоцитов (клеток/мм^3)**	**Доза препарата Теватаксел**	**Доза гемцитабина**
День 1	<1500	ИЛИ	<100000	Приостановить лечение до восстановления показателя	
День 8	≥500, но <1000	ИЛИ	≥50000, но <75000	Понизить дозы на один уровень	
	<500	ИЛИ	<50000	Приостановить терапию	
День 15: ЕСЛИ дозы препаратов, предназначенных для применения в День 8, не были изменены:					
День 15	≥500, но <1000	ИЛИ	≥50000, но <75000	Ввести препараты в дозе, предназначенной для Дня 8, затем ввести колониестимулирующий фактор ИЛИ Понизить дозу препаратов на один уровень от дозы Дня 8	
	<500	ИЛИ	<50000	Приостановить терапию	
День 15: ЕСЛИ дозы препаратов, предназначенных для применения в День 8, были понижены:					
День 15	≥1000	И	≥75000	Вновь использовать препараты в дозах Дня 1, затем ввести колониестимулирующий фактор ИЛИ ввести препараты в дозах, как и в День 8	
	≥500, но <1000	ИЛИ	≥50000, но <75000	Ввести препараты в дозе, предназначенной для Дня 8, затем ввести колониестимулирующий фактор ИЛИ Понизить дозу препаратов на один уровень от дозы Дня 8	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	<500	ИЛИ	<50000	Приостановить терапию
День 15: ЕСЛИ терапия Дня 8 была приостановлена:				
День 15	≥1000	И	≥75000	Вновь использовать препараты в дозах Дня 1, затем ввести колониестимулирующий фактор ИЛИ Понизить дозы препаратов на один уровень от доз Дня 1
	≥500, но <1000	ИЛИ	≥50000, но <75000	Понизить дозы препаратов на один уровень, затем ввести колониестимулирующий фактор ИЛИ Понизить дозы препаратов на два уровня от доз Дня 1
	<500	ИЛИ	<50000	Приостановить терапию

Таблица 3: Изменение дозы препаратов при развитии прочих нежелательных реакций у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

Нежелательная лекарственная реакция (НЛР)	**Доза препарата Теватаксел**	**Доза гемцитабина**
Фебрильная нейтропения: 3 или 4 степени	Приостановить введение препаратов до исчезновения лихорадки и достижения количества нейтрофилов ≥1500 клеток/мм^3; возобновить терапию со следующего более низкого уровня дозы [a]	
Периферическая нейропатия: 3 или 4 степени	Приостановить введение препарата до уменьшения выраженности нейропатии до ≤1 степени; возобновить терапию со следующего более низкого уровня дозы[a]	Вводить препарат в той же дозе.
Токсичность со стороны кожи и подкожных тканей: 2 или 3 степени	Понизить дозу препаратов до следующего более низкого уровня дозы [a]; прекратить терапию, если НЛР сохраняется.	
Токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта: мукозит или диарея 3 степени	Приостановить введение препаратов до улучшения состояния до ≤1 степени; возобновить терапию со следующего более низкого уровня доз[a]	

[a] см. таблицу 1 для понижения уровня доз

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше дополнительного снижения дозы препарата, помимо рекомендованного для всех пациентов, не предусмотрено.

Необходимо внимательно оценить состояние пациента с аденокарционом поджелудочной железы в возрасте от 75 лет и старше перед назначением терапии (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Анализ данных фармакокинетического/фармакодинамического моделирования для 125 пациентов с распространенными солидными опухолями показывает, что риск развития нейтропении во время двух первых циклов терапии может быть выше у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина от ≥30 до <90 мл/мин) изменение стартовой дозы препарата Теватаксел не требуется. Недостаточно данных для разработки рекомендаций по режиму дозирования для пациентов с тяжелой и терминальной (клиренс креатинина <30 мл/мин) стадиями почечной недостаточности (см. раздел «Фармакокинетические свойства»).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин >1 до ≤1,5 × ВГН и аспартатаминотрансфераза АСТ ≤10 × ВГН) не требуется изменение дозы, независимо от показания. Следует применять те же дозы препарата, как и у пациентов с нормальной функцией печени.

У пациентов метастатическим раком молочной железы с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (общий билирубин >1,5 до ≤5 × ВГН и АСТ ≤10 × ВГН) рекомендуется снизить дозу на 20%. Эту уменьшенную дозу можно повысить до нормальной терапевтической дозы (как у пациентов с нормальной функцией печени) в том случае, если пациент хорошо перенес первые два цикла терапии (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Фармакокинетические свойства»).

Для пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы и нарушениями функций печени средней или тяжелой степени данных недостаточно, что не позволяет разработать рекомендации относительно изменения дозы препарата Теватаксел (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Фармакокинетические свойства»).

Для пациентов с концентрацией общего билирубина >5 × ВГН и АСТ >10 × ВГН, независимо от показаний, данных для разработки рекомендаций по режиму дозирования недостаточно (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Фармакокинетические свойства»).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела у детей и подростков в возрасте от 0 до ≤18 лет не изучали. Доступные в настоящее время данные приведены в разделах «Нежелательные реакции» и «Фармакокинетические свойства» инструкции по медицинскому применению. В то же время рекомендации по применению препарата детьми и подростками даны быть не могут. Данные по применению Теватаксел у детей и подростков при раке молочной железы или аденокарциноме поджелудочной железы отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Способ применения

Восстановленная суспензия препарата Теватаксел вводится внутривенно с использованием инфузионной системы со встроенным фильтром, имеющим диаметр пор 15 мкм. После введения готовой суспензии препарата рекомендуется промыть капельницу и внутривенный катетер 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций, чтобы обеспечить введение полной дозы препарата в полном объеме.

Инструкция по подготовке препарата к внутривенному введению приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Гиперчувствительность (к паклитакселу или альбумину человека), нейтропения (менее 1500 клеток/мм^3), тяжелые нарушения функции печени, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по безопасности и эффективности), совместное применение с индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальной стадии, концентрация билирубина >5 х ВГН или АСТ >10 х ВГН.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При угнетении костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с метастатическим раком молочной железы, заболеваниях сердца и легких, предшествующей терапии антрациклинами, нейропатии, острых инфекционных заболеваниях, совместном применении с ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4.

Препарат Теватаксел следует вводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами, и при наличии условий, необходимых для купирования возможных осложнений.

Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, кроме перечисленных в разделе «Подготовка препарата к внутривенному введению».

Гиперчувствительность

В редких случаях отмечались тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе, очень редко - анафилактические реакции с летальным исходом. При появлении у пациента симптомов гиперчувствительности, лечение препаратом должно быть немедленно прекращено без возможности последующего возобновления. Пациенту следует назначить симптоматическую терапию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Гематологическая токсичность

Подавление функции костного мозга (главным образом нейтропения) во время лечения препаратом Теватаксел наблюдается часто. Нейтропения носит дозозависимый характер и является основным фактором, ограничивающим дозу препарата.

Во время лечения препаратом Теватаксел необходим регулярный контроль картины периферической крови.

Повторные курсы лечения препаратом Теватаксел следует проводить только при восстановлении числа нейтрофилов выше 1500 клеток/мм^3, а тромбоцитов – выше 100000 клеток/мм^3 (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

Нейропатия

При лечении препаратом Теватаксел часто развивается сенсорная нейропатия, хотя ее тяжелые формы диагностируются нечасто. В случае сенсорной нейропатии 1 или 2 степени тяжести, как правило, не требуется снижения дозы препарата. При развитии выраженной сенсорной нейропатии (3 степени тяжести) на фоне монотерапии препаратом Теватаксел следует приостановить лечение до облегчения симптомов до 1-2 степени и снизить дозу препарата Теватаксел при проведении всех последующих курсов (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»). При развитии сенсорной нейропатии ≥3 степени на фоне комбинированной терапии препаратом Теватаксел и гемцитабином, необходимо отложить введение препарата Теватаксел, продолжив терапию гемцитабином в неизменной дозе. Терапию препаратом Теватаксел в сниженной дозе возобновляют после уменьшения выраженности периферической нейропатии до 0 или 1 степени (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

Сепсис

Сепсис был зарегистрирован у 5% пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином, независимо от наличия у них нейтропении. Осложнения рака поджелудочной железы, в особенности обструкция желчевыводящих путей и наличие билиарного стента, являлись основными факторами риска развития сепсиса. При повышении у пациентов температуры тела (независимо от количества нейтрофилов) необходимо начать терапию антибиотиками широкого спектра действия. При развитии фебрильной нейтропении следует отложить введение препарата Теватаксел и гемцитабина до нормализации температуры тела и восстановления абсолютного количества нейтрофилов ≥ 1500 клеток/мм^3, а затем возобновить лечение обоими препаратами в сниженной дозе (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

Пневмонит

Пневмонит был зарегистрирован у 1% пациентов, которые получали монотерапию альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом, и у 4 % пациентов, получавших альбумин-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами для своевременного выявления признаков и симптомов пневмонита. После исключения инфекционной этиологии заболевания и подтверждения диагноза пневмонита необходимо полностью прекратить лечение препаратом Теватаксел и гемцитабином (без последующего возобновления), и немедленно начать соответствующие лечебные и поддерживающие мероприятия (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

Гепатотоксичность

Так как у пациентов с нарушениями функций печени повышается вероятность проявления токсичности паклитаксела, препарат Теватаксел следует применять у них с осторожностью. В связи с более высоким риском развития токсических реакций, особенно миелосупрессии, у пациентов с нарушением функции печени необходимо постоянно контролировать картину крови для своевременного выявления симптомов выраженной миелосупрессии.

Препарат Теватаксел не следует применять у пациентов, у которых концентрация билирубина >5 × ВГН или АСТ >10 × ВГН. Кроме того, препарат Теватаксел не рекомендуется применять у пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы при наличии у них печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести (общий билирубин >1,5 × ВГН и АСТ ≤10 × ВГН (см. раздел «Фармакокинетические свойства»).

Кардиотоксичность

У пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, были зарегистрированы единичные случаи застойной сердечной недостаточности и левожелудочковой дисфункции.

При этом у большинства пациентов в анамнезе отмечались заболевания сердца или применение кардиотоксических средств, таких как антрациклины.

Таким образом, пациенты, получающие препарат Теватаксел, должны находиться под постоянным наблюдением врача для контроля за развитием нежелательных реакций со стороны сердца.

Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)

Эффективность и безопасность препарата Теватаксел у пациентов с метастазами в ЦНС не определена. Обычно метастазы в ЦНС плохо контролируются системной химиотерапией.

Желудочно-кишечная симптоматика

При появлении на фоне лечения препаратом Теватаксел тошноты, рвоты и диареи у пациентов можно применять общепринятые противорвотные и антидиарейные средства.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Пациенты 75 лет и старше

У пациентов в возрасте 75 лет и старше не отмечено преимуществ комбинированной терапии препаратом Теватаксел и гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином. У пациентов очень пожилого возраста (≥ 75 лет) на фоне терапии комбинацией препарата Теватаксел и гемцитабина отмечалось повышение частоты серьезных нежелательных реакций, а также нежелательные реакции, приводивших к досрочному завершению терапии, в том числе гематологической токсичности, периферической нейропатии, снижения аппетита и дегидратации. Пациенты с аденокарциномой поджелудочной железы в возрасте ≥ 75 лет должны находиться под тщательным наблюдением для оценки переносимости комбинированной терапии препаратом Теватаксел и гемцитабином. При этом особое внимание следует уделять их общему состоянию, сопутствующим заболеваниям и повышенному риску инфекций (см. разделы «Режим дозирования и способ применения» и «Нежелательные реакции»).

Прочее

Принимая во внимание ограниченность имеющихся данных, не обнаружено явного преимущества комбинированной терапии препаратом Теватаксел и гемцитабином в виде удлинения общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы с нормальными значениями СА 19-9 до начала лечения (см. раздел «Фармакодинамические свойства»). Не следует добавлять эрлотиниб к комбинации препарата Теватаксел и гемцитабина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Вспомогательные вещества

После восстановления 1 мл препарата Теватаксел содержит 0,183 ммоль или 4,2 мг натрия. Это нужно иметь в виду пациентам, ограничивающим прием натрия.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одном флаконе, т.е. практически не содержит натрий.

Препарат Теватаксел представляет собой альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, фармакологические свойства которого могут в значительной степени отличаться от свойств других препаратов паклитаксела (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ВМЕСТЕ И НЕ ЗАМЕНЯТЬ ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПАКЛИТАКСЕЛА.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОТОВОЙ СУСПЕНЗИИ СОСТАВЛЯЕТ 5 МГ/МЛ, ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ НЕ РАЗБАВЛЯТЬ!

При работе с препаратом Теватаксел следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами и правила их уничтожения. Подготовкой препарата для введения должен заниматься специально обученный персонал в оборудованном для этого помещении с соблюдением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

асептических условий. Рекомендуется пользоваться защитными перчатками, очками и защитной одеждой. Следует избегать контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками. При попадании препарата на кожу, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом. При этом могут возникнуть ощущения покалывания/жжения и покраснение кожи. При попадании препарата Теватаксел на слизистые оболочки следует тщательно промыть пораженный участок водой. Вдыхание препарата может вызвать одышку, боль в груди, ощущение жжения в глазах, боль в горле и тошноту.

Беременные сотрудницы не должны работать с препаратом Теватаксел.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия паклитаксела с другими препаратами не проводилось.

В связи с тем, что метаболизм паклитаксела частично опосредован изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 системы цитохрома P450 (см. раздел «Фармакокинетические свойства») следует с осторожностью применять препарат Теватаксел совместно с ингибиторами указанных изоферментов (включая кетоконазол и другие противогрибковые средства - производные имидазола, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидогрел, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир), так как токсичность паклитаксела может увеличиваться по мере возрастания экспозиции паклитаксела. Назначение паклитаксела одновременно с препаратами индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4 (включая рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) не рекомендуется в связи с возможным уменьшением эффективности из-за снижения экспозиции паклитаксела.

Паклитаксел и гемцитабин имеют различные пути метаболизма. Клиренс паклитаксела обусловлен, главным образом, метаболизмом, катализируемым изоферментами CYP2C8 и CYP3A4, с последующей экскрецией с желчью: гемцитабин инактивируется цитидиндезаминазой с последующей экскрецией с мочой. Исследований фармакокинетического взаимодействия препарата Теватаксел и гемцитабина у человека не проводили.

Препарат Теватаксел показан в качестве монотерапии рака молочной железы или в комбинации с гемцитабином для лечения аденокарциномы поджелудочной железы (см. раздел «Показания к применению»). Препарат Теватаксел не следует комбинировать с другими противоопухолевыми средствами.

Дети

Исследования взаимодействия препарата Теватаксел с другими лекарственными препаратами проводились только с участием взрослых пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 1 месяца после прекращения лечения препаратом Теватаксел.

Мужчинам, принимающим препарат Теватаксел, рекомендуется применять надежные методы контрацепции и отказаться от зачатия ребенка в течение всего курса терапии, а также в течение 6 месяцев после его окончания.

Беременность

Имеются лишь ограниченные данные о применении паклитаксела у беременных. Предполагается, что при назначении во время беременности паклитаксел вызывает тяжелые врожденные дефекты. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность препарата (см. раздел «Данные доклинической безопасности»). Женщинам с сохраненным детородным потенциалом необходимо провести тест на беременность перед началом лечения препаратом Теватаксел.

Применение препарата Теватаксел при беременности противопоказано. Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные способы контрацепции.

Лактация

Паклитаксел и/или его метаболиты выделялись в молоко лактирующих крыс (см. раздел «Доклининические исследования»). Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные побочные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, препарат Теватаксел противопоказан кормящим женщинам. Женщины, которым показано лечение препаратом Теватаксел, должны прекратить кормление грудью.

Фертильность

Альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел вызывает бесплодие у самцов крыс (см. раздел «Данные доклинической безопасности»). Учитывая результаты исследований на животных, мужская и женская фертильность может быть нарушена. Поэтому мужчинам следует рекомендовать консервацию образцов собственной спермы перед началом лечения, учитывая опасность развития необратимого бесплодия на фоне лечения препаратом Теватаксел.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Теватаксел оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Препарат Теватаксел способен вызывать нежелательные реакции, такие как утомление (очень часто) и головокружение (часто), которые могут оказывать влияние на способность пациентов к управлению транспортными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

средствами и работу с механизмами. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами и работу с механизмами, при развитии утомления или головокружения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми и клинически значимыми нежелательными реакциями, развивающимися на фоне применения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела, являлись нейтропения, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 4 описаны нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне лечения альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом - в качестве монотерапии в любой дозе при любых показаниях во время клинических испытаний (N=789) и в комбинации с гемцитабином при лечении аденокарциномы поджелудочной железы во время клинических испытаний фазы III (N=421) и по результатам пострегистрационного применения.

Для оценки частоты возникновения нежелательных реакций препарата в настоящей инструкции используются следующие термины: очень часто (≥1/10), часто (<1/10 - ≥1/100), нечасто (<1/100 - ≥1/1000), редко (<1/1000 - ≥1/10 000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (не может быть установлено по имеющимся данным). В рамках каждой категории частоты нежелательных реакций перечислены в порядке убывания серьезности.

Таблица 4. Нежелательные реакции, развивающиеся на фоне применения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела

	Монотерапия альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом (N=789)	**Комбинированная терапия с гемцитабином (N=421)**
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Часто:	Инфекции, инфекции мочевыводящих путей, фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз, синусит.	Сепсис, пневмония, кандидоз полости рта.
Нечасто:	Сепсис[1], нейтропенический сепсис[1], пневмония, кандидоз слизистой оболочки полости рта, назофарингит, флегмона, простой герпес, вирусные инфекции, опоясывающий лишай, грибковые инфекции, инфекции, ассоциированные с применением катетера, инфекционные осложнения в месте инъекции.	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Нечасто:	Некроз опухоли, метастатические боли	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто:	Угнетение костномозгового кроветворения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, лимфопения.	Нейтропения, тромбоцитопения, анемия.
Часто:	Фебрильная нейтропения.	Панцитопения.
Нечасто:		Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Редко:	Панцитопения.	
Нарушения со стороны иммунной системы		
Нечасто:	Реакции гиперчувствительности.	
Редко:	Тяжелые реакции гиперчувствительности[1].	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Очень часто:	Анорексия.	Обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия.
Часто:	Обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия.	
Нечасто:	Гипофосфатемия, задержка жидкости, гипоальбуминемия, полидипсия, гипергликемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия.	
Частота неизвестна:	Синдром лизиса опухоли[1].	
Нарушения психики		
Очень часто:		Депрессия, бессонница.
Часто:	Депрессия, бессонница, тревожность.	Тревожность.
Нечасто:	Беспокойство.	
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто:	Периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия.	Периферическая нейропатия, головокружение, головная боль, дисгевзия.
Часто:	Периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, периферическая моторная нейропатия, атаксия, головная боль, сенсорные нарушения, повышенная сонливость, дисгевзия.	
Нечасто:	Полинейропатия, арефлексия, обморок, постуральное головокружение, дискинезия, гипорефлексия, невралгия, нейрогенная боль, тремор, потеря чувствительности.	Паралич лицевого нерва.
Частота неизвестна:	Множественные параличи черепно-мозговых нервов[1].	
Нарушения со стороны органа зрения		
Часто:	Помутнение зрения, повышенное слезоотделение, синдром «сухого глаза», сухой кератоконъюнктивит, мадароз.	Повышенное слезоотделение.
Нечасто:	Снижение остроты зрения, нарушения визуального восприятия, раздражение глаз, боль в глазах, конъюнктивит, нарушение зрения, зуд в глазах, кератит.	Кистозный отек желтого пятна.
Редко:	Кистозный макулярный отек[1,3].	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		
Часто:	Вертиго.	
Нечасто:	Шум в ушах, боль в ушах.	
Нарушения со стороны сердца		
Часто:	Аритмия, тахикардия, суправентрикулярная тахикардия.	Застойная сердечная недостаточность, тахикардия.
Редко:	Остановка сердца, застойная сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, атриовентрикулярная блокада[1], брадикардия.	
Нарушения со стороны сосудов		
Часто:	Повышение артериального давления (АД), лимфатические отеки, «приливы» крови, приливы жара.	Снижение и повышение АД.
Нечасто:	Снижение АД, ортостатическая гипотензия, «холодные» конечности.	Приливы жара.
Редко:	Тромбозы.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто:		Одышка, носовое кровотворение, кашель.
Часто:	Интерстициальный пневмонит[2], одышка, носовое кровотечение, фаринго-ларингеальные боли, кашель, ринит, ринорея.	Пневмонит, заложенность носа.
Нечасто:	Тромбоэмболия/эмболия легочной артерии, плевральный выпот, одышка при физической нагрузке, отек слизистой придаточных пазух носа, ослабленное дыхание, кашель с мокротой, аллергический ринит, охриплость, сухость/заложенность носа, свистящее дыхание.	Сухость в горле, сухость слизистой оболочки полости носа.
Частота неизвестна:	Парез голосовых связок[1].	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто:	Диарея, рвота, тошнота, запор, стоматит.	Диарея, рвота, тошнота, запор, боль в животе, боль в эпигастральной области.
Часто:	Гастроэзофагеальный рефлюкс, диспепсия, боль в животе, вздутие живота, боль в эпигастральной области, гипестезия слизистой оболочки полости рта.	Обструкция кишечника, колит, стоматит, сухость слизистой оболочки полости рта.
Нечасто:	Ректальное кровотечение, дисфагия, метеоризм, глоссалгия, сухость рта, боль в деснах, жидкий стул, эзофагит, боль внизу живота, язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, боль во рту.	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Часто:		Холангит.
Нечасто:	Гепатомегалия.	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто:	Алопеция, кожная сыпь.	Алопеция, кожная сыпь.
Часто:	Зуд, сухость кожи, повреждения ногтей, эритема, поражения ногтевых пластин (изменения пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа), гиперпигментация кожи, онихолизис (отслоение ногтей), изменения ногтей.	Зуд, сухость кожи, заболевания ногтей.
Нечасто:	Реакции фоточувствительности, высыпания, болевые ощущения в кожных покровах, генерализованный зуд, зудящая сыпь, заболевания кожи, нарушение пигментации кожи, повышенная потливость, онихомадезис (полная потеря ногтя), эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, дерматит, ночная потливость, макулопапулезная сыпь, витилиго, гипотрихоз, болезненность ногтевого ложа, чувство дискомфорта в ногтях, макулярная сыпь, папулезная сыпь, повреждения кожных покровов, отек лица.	
Очень редко:	Синдром Стивенса-Джонсона[1], токсический эпидермальный некролиз[1].	
Частота неизвестна:	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии[1,4], склеродермия[1].	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Очень часто:	Артралгия, миалгия.	Артралгия, миалгия, боль в конечностях.
Часто:	Боль в спине, боль в дистальных отделах конечностей, боль в костях, судороги в мышцах, боль в конечностях.	Мышечная слабость, боль в костях.
Нечасто:	Боль в грудной клетке, мышечная слабость, боль в шее, боль в паху, мышечные спазмы, костно-мышечные боли, боль в боку, чувство дискомфорта в конечностях, миастения.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто:		Острая почечная недостаточность.
Нечасто:	Гематурия, дизурия, поллакиурия, ноктурия, полиурия, недержание мочи.	Гемолитико-уремический синдром.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		
Нечасто:	Боль в молочной железе.	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Очень часто:	Усталость, астения, повышение температуры.	Усталость, астения, повышение температуры тела, периферические отеки, озноб.
Часто:	Недомогание, сонливость, слабость, периферические отеки, воспаление слизистой оболочки, боль, озноб, отек, снижение работоспособности, боль в груди, гриппоподобный синдром, гипертермия.	Реакция в месте введения препарата.
Нечасто:	Чувство дискомфорта в груди, нарушения походки, припухлость, реакции в месте инъекции.	
Редко:	Экстравазация.	
Лабораторные и инструментальные данные		
Очень часто:		Снижение массы тела, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ).
Часто:	Снижение массы тела, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), снижение гематокрита, снижение количества эритроцитов, повышение температуры тела, повышение активности гаммаглутаминтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы.	Повышение активности АСТ, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в крови.
Нечасто:	Повышение АД, увеличение массы тела, увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение концентрации креатинина в крови, гипергликемия, гиперфосфатемия, гипокалиемия, гипербилирубинемия.	
Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций		
Нечасто:	Ушиб.	
Редко:	Анамнестический радиационный феномен, радиационный пневмонит.	

[1] *Согласно данным пострегистрационного наблюдения по препарату альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел.*

[2] *Частота пневмонита рассчитана на основании обобщенных данных 1310 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях препарата альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела, который назначали в виде монотерапии при раке молочной железы и по другим показаниям с использованием.*

[3] *При выявлении кистозного отека желтого пятна сетчатки необходимо отменить прием паклитаксела.*

[4] *У некоторых пациентов, ранее принимавших капецитабин.*

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже приведены клинически значимые побочные действия, ассоциированные с применением паклитаксела.

Побочные действия наиболее часто были отмечены у 229 пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в дозе 260 мг/м^2 1 раз в 3 недели в ходе базового клинического исследования III фазы (монотерапия альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом – метастатический рак молочной железы).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Побочные реакции были выявлены у 421 пациента, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином (125 мг/м^2 альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела в сочетании с гемцитабином в дозе 1000 мг/м^2, вводимой на 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла), и у 402 пациентов, получавших монотерапию гемцитабином в качестве первой линии терапии по поводу метастатической аденокарциномы поджелудочной железы (альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел + гемцитабин)

Инфекционные и паразитарные заболевания

Паклитаксел + Гемцитабин

Диагноз сепсиса был установлен у 5 % пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином в ходе соответствующего исследования, вне зависимости от наличия у них нейтропении. Значимыми факторами риска являлись осложнения рака поджелудочной железы, особенно обструкция желчевыводящих путей и наличие билиарного стента. При повышении у пациента температуры тела до фебрильных значений (вне зависимости от количества нейтрофилов) необходимо начать терапию антибиотиками широкого спектра действия. При развитии фебрильной нейтропении необходимо отложить введение паклитаксела и гемцитабина до нормализации температуры тела и восстановления абсолютного количества нейтрофилов ≥1500 клеток/мм^3, а затем возобновить лечение обоими препаратами в сниженной дозе (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Монотерапия паклитакселом – метастатический рак молочной железы.

Наиболее выраженным проявлением гематологической токсичности была дозозависимая обратимая нейтропения (отмечалась у 79% пациентов). Лейкопения была отмечена у 71% пациентов. Нейтропения 4 степени (<500 клеток/мм^3) была отмечена у 9% пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел. Фебрильная нейтропения развивалась у 4 пациентов на фоне приема альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела. Анемия (Hb <10 г/дл) была отмечена у 46% пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, и в 3 случаях была признана тяжелой (Hb <8 г/дл). Лимфопения была отмечена у 45% пациентов.

Паклитаксел + Гемцитабин

В таблице 5 представлены сведения о частоте и степени тяжести изменений показателей гематологических тестов у пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином или один гемцитабин.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Таблица 5. Патологические изменения показателей гематологических тестов у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

	Альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел (125 мг/м^2)+Гемцитабин		**Гемцитабин**	
	1-4 степень (%)	**3-4 степень (%)**	**1-4 степень (%)**	**3-4 степень (%)**
Анемия[a,b]	97	13	96	12
Нейтропения[a,b]	73	38	58	27
Тромбоцитопения[b,c]	74	13	70	9

[a] оценивали данные 405 пациентов на фоне лечения комбинацией альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел +гемцитабин.
[b] оценивали данные 388 пациентов на фоне лечения гемцитабином.
[c] оценивали данные 404 пациентов на фоне лечения комбинацией альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел +гемцитабин.

Нарушения со стороны нервной системы

Монотерапия паклитакселом – метастатический рак молочной железы.

Частота и тяжесть проявления нейротоксичности у пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, в целом имела дозозависимый характер. Периферическая нейропатия (в основном сенсорного типа 1 или 2 степени) отмечалась у 68% пациентов, при этом у 10% пациентов наблюдались нарушения 3 степени, а случаев развития нейропатии 4 степени тяжести не наблюдалось.

Паклитаксел + Гемцитабин

У пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином, медиана времени до развития первого эпизода периферической нейропатии 3 степени составляла 140 дней. Медиана времени до уменьшения симптомов периферической нейропатии, по крайней мере, на 1 степень составляла 21 день, а медиана времени уменьшения симптомов периферической нейропатии 3 степени до 0 или 1 степени - 29 дней. Среди пациентов, у которых лечение было прервано вследствие развития периферической нейропатии, 44% (31 из 70 пациентов) смогли возобновить лечение альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в сниженной дозе. Случаи периферической нейропатии 4 степени у пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином, не регистрировали.

Нарушения со стороны органа зрения

В ходе пострегистрационного изучения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела были зарегистрированы редкие случаи снижения остроты зрения вследствие кистоидного отека желтого пятна сетчатки на фоне терапии альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом. Необходимо отменить паклитаксел при постановке диагноза кистоидного отека желтого пятна сетчатки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Паклитаксел + Гемцитабин

Диагноз пневмонит регистрировали у 4% пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином. Из 17 случаев пневмонита, отмечавшегося у пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел в комбинации с гемцитабином, 2 случая были с летальным исходом. Необходим тщательный мониторинг пациентов для выявления признаков и симптомов пневмонита. После исключения инфекционной этиологии симптомов и диагностировании пневмонита необходимо прекратить лечение паклитакселом и гемцитабином без возможности его последующего возобновления и немедленно начать соответствующие лечебные и поддерживающие мероприятия (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Монотерапия паклитакселом – метастатический рак молочной железы.

Тошнота была зарегистрирована у 29% пациентов, диарея - у 25% пациентов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Монотерапия паклитакселом – метастатический рак молочной железы.

Выпадение волос отмечено у >80% пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел. В большинстве случаев алопеция наблюдалась менее чем через месяц после начала применения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела. Выраженная алопеция (≥50%) ожидается у большинства пациентов, у которых наблюдалось выпадение волос.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Монотерапия паклитакселом – метастатический рак молочной железы.

Артралгия отмечалась у 32% пациентов, принимавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, и была тяжелой в 6% случаев. Миалгия наблюдалась у 24% пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, и была тяжелой у 7%. Симптомы обычно были преходящими, появлялись, как правило, спустя 3 дня после введения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела и исчезали в течение недели.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Монотерапия паклитакселом – метастатический рак молочной железы.

Астения/слабость отмечалась у 40% пациентов.

Дети и подростки

В исследовании приняли участие 106 пациентов, 104 из которых были детьми или подростками в возрасте от 6 месяцев до ≤18 лет. При этом у каждого пациента наблюдалась как минимум одна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

нежелательная реакция. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями были нейтропения, анемия, лейкопения и гипертермия. Серьезными нежелательными реакциями, которые наблюдались более чем у 2 пациентов, были гипертермия, боль в спине, переферические отеки и рвота. У ограниченного числа пациентов, получавших альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, непредвиденных сообщений о проблемах безопасности зарегистрировано не было и профиль безопасности был аналогичен профилю безопасности для взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Специфический антидот паклитаксела неизвестен. В случае передозировки препаратом Теватаксел проводят симптоматическое лечение и тщательное наблюдение за пациентом. Лечение должно быть направлено на основные прогнозируемые осложнения (миелосупрессию, мукозит и периферическую нейропатию).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01CD01

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Механизм действия паклитаксела основан на его способности стимулировать сборку микротрубочек митотического веретена из димерных молекул тубулина и стабилизировать микротрубочки, подавляя их деполимеризацию. Это приводит к подавлению нормальной динамической реорганизации микротубулярной сети в интерфазе митоза, а также вызывает

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

образование аномальных скоплений микротрубочек на протяжении всего клеточного цикла и появление множественных звездообразных скоплений (астеров) в фазе митоза.

Препарат Теватаксел содержит альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел с размером наночастиц приблизительно 130 нм, в составе которых паклитаксел находится в некристаллическом (аморфном) состоянии. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых комплексов паклитаксела, связанного с альбумином, приблизительный размер которых составляет 10 нм. Известно, что альбумин регулирует процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы, и в исследованиях in vitro было продемонстрировано, что присутствие альбумина стимулирует транспорт паклитаксела через слой клеток эндотелия. Была высказана гипотеза о том, что трансэндотелиальный транспорт опосредован транспортером альбумина gp-60, и отмечается повышение кумулирования паклитаксела в опухоли вследствие наличия альбумин-связывающего белка - кислого секретируемого белка, богатого цистеином (SPARC).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетика (ФК) паклитаксела была изучена в клинических исследованиях при 30-минутной и 180-минутной инфузиях альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела, в дозах от 80 до 375 мг/м^2. Значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для паклитаксела возрастали линейно от 2653 до 16736 нг·ч/мл, в диапазоне доз от 80 до 300 мг/м^2.

В исследовании с участием пациентов с распространенными солидными опухолями параметры ФК паклитаксела после внутривенного введения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела в дозе 260 мг/м^2 в течение 30 мин сравнивали с параметрами ФК после введения паклитаксела на основе растворителя в дозе 175 мг/м^2 на протяжении 3 ч. Исходя из результатов анализа без учета компартментов, клиренс паклитаксела (43%) и объем его распределения (53%) был выше при введении альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела, чем паклитаксела на основе растворителя. Различий терминального периода полувыведения зарегистрировано не было.

В ходе исследования внутривенного введения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела в дозе 260 мг/м^2 12 пациентам внутри-индивидуальная вариабельность значений системной экспозиции паклитаксела (AUC) составила 19% (разброс значений = 3,21-37,70%). Признаков кумуляции паклитаксела при проведении нескольких курсов терапии не регистрировалось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Распределение

После введения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела, пациентам с солидными опухолями паклитаксел равномерно распределялся в клетках крови и плазме и на 94% связывался с белками плазмы.

Связывание паклитаксела с белками оценивалось методом ультрафильтрации в рамках сравнительного исследования у одного и того же пациента. Доля свободного паклитаксела была достоверно выше при применении альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела (6,2%), чем при введении паклитаксела на основе растворителя (2,3%). Это обеспечивало значительно более высокие значения экспозиции несвязанной фракции паклитаксела при введении альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела, чем паклитаксела на основе растворителя, даже при сопоставимых значениях общей экспозиции. Этот феномен, вероятно, обусловлен отсутствием связывания паклитаксела с мицеллами Cremophor EL, что наблюдается при использовании паклитаксела на основе растворителя. Согласно опубликованным исследованиям, в которых оценивали *in vitro* связь паклитаксела (в концентрациях от 0,1 до 50 мкг/мл) с белками плазмы крови человека, присутствие циметидина, ранитидина, дексаметазона или дифенгидрамина не оказывало влияния на связь паклитаксела с белками плазмы крови.

Учитывая результаты популяционного анализа ФК данных, общий объем распределения составляет примерно 1741 л; большой объем распределения указывает на интенсивное внесосудистое распределение и/или связывание паклитаксела с белками ткани.

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени и срезов тканей человека было показано, что паклитаксел метаболизируется преимущественно с образованием 6α-гидроксипаклитаксела, а также двух дополнительных метаболитов, присутствующих в меньших количествах (3'-n-гидроксипаклитаксела и 6α-3'-n-дигидроксипаклитаксела). Образование этих гидроксилированных метаболитов катализируется изоферментами CYP2C8, CYP3A4 и обоими CYP2C8 и CYP3A4, соответственно.

Элиминация

У пациентов с метастатическим раком молочной железы после внутривенного капельного введения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела в течение 30 мин в дозе 260 мг/м^2 средняя кумулятивная экскреция почками неизмененного действующего вещества соответствовала 4% от общей введенной дозы препарата; менее 1% от введенной дозы приходилось на выделяемые почками метаболиты 6α-гидроксипаклитаксел и 3'-n-гидроксипаклитаксел, что свидетельствует о значительном внепочечном клиренсе препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Паклитаксел преимущественно элиминируется посредством печеночного метаболизма и экскреции с желчью.

При введении препарата в терапевтической дозе от 80 до 300 мг/м^2 средний плазменный клиренс паклитаксела варьируется от 13 до 30 л/час/м^2, а средний терминальный период полувыведения колеблется от 13 до 27 ч.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Нарушение функции печени

Результаты проведенных клинических исследований продемонстрировали, что печеночная недостаточность легкой степени тяжести (общий билирубин >1 до ≤1,5 × верхняя граница нормы, ВГН) не оказывала клинически значимого влияния на параметры ФК паклитаксела. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (общий билирубин >1,5 до ≤3×ВГН) и тяжелой степени тяжести (общий билирубин >3 до ≤5 × ВГН) отмечено снижение максимальной скорости элиминации паклитаксела на 22-26% и увеличение среднего значения AUC паклитаксела примерно на 20% по сравнению с теми же показателями у пациентов с нормальной функцией печени. Печеночная недостаточность не влияла на среднее значение C_{max} паклитаксела. Кроме того, элиминация паклитаксела обратно пропорционально коррелировала с показателями общего билирубина, и прямо пропорционально - с показателями концентрации альбумина в плазме крови.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование показало отсутствие корреляции между функцией печени (по данным исходной концентрации альбумина или общего билирубина) и нейтропенией с учетом экспозиции альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела. ФК анализ не проводили у пациентов с общим билирубином >5 × ВГН или пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

Нарушение функции почек

Почечная недостаточность легкой или средней степени (клиренс креатинина от ≥30 до <90 мл/мин) не оказывала клинически значимого влияния на максимальную скорость элиминации и системную экспозицию (AUC и C_{max}) паклитаксела. Недостаточно данных фармакокинетического анализа для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, и отсутствуют данные для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Пожилые пациенты

В популяционный анализ ФК альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела были включены данные пациентов в возрасте от 24 до 85 лет. Его результаты показали, что возраст не оказывает существенного влияния на максимальную скорость элиминации и системную экспозицию (AUC и C_{max}) паклитаксела.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование с использованием данных 125 пациентов с распространенными солидными опухолями показало, что пациенты в возрасте ≥65 лет могут быть в большей степени предрасположены к развитию нейтропении в течение первого цикла терапии, хотя возраст не влиял на экспозицию паклитаксела в плазме.

Дети и подростки

ФК паклитаксела при внутривенном введении в течение 30 минут в дозе от 120 до 270 мг/м^2 была изучена у 64 пациентов в возрасте от 2 до ≤18 лет в фазе I исследования фазы I/II у подростков и детей с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями. При увеличении дозы со 120 до 270 мг/м^2 среднее значение $AUC_{(0\text{-}inf)}$ и C_{max} для паклитаксела варьировалось от 8867 до 14361 нг·ч/мл и от 3488 до 8078 нг/мл соответственно.

Нормализованные по дозе пиковые значения экспозиции были сопоставимы во всем диапазоне доз. Однако нормализованные по дозе суммарные значения экспозиции были сопоставимы только в диапазоне доз от 120 до 240 мг/м^2, в то время как более низкие нормализованные по дозе значения AUC_∞ были сопоставимы при уровне дозы 270 мг/м^2.

При максимальной терапевтической дозе 240 мг/м^2 площади поверхности тела среднее значение клиренса составило 19,1 л/ч, а значение терминального периода полувыведения составило 13,5 часов.

У детей и подростков экспозиция паклитаксела увеличивалась при использовании более высоких доз, а еженедельная экспозиционная доза препарата была выше, чем у взрослых пациентов.

Другие внутренние факторы

Популяционный анализ ФК альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела продемонстрировал, что пол, раса (монголоидная в сравнении с европеоидной) и тип солидных опухолей не оказывают клинически значимого влияния на системную экспозицию (AUC и C_{max}) паклитаксела. AUC паклитаксела у пациентов с весом тела 50 кг примерно на 25% ниже, чем у пациентов с весом тела 75 кг. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенный потенциал паклитаксела не изучен. Однако на основании опубликованных данных паклитаксел является потенциально канцерогенным и генотоксичным агентом при применении в клинических дозах, что определяется его фармакодинамическим эффектом. Кластогенное действие паклитаксела было продемонстрировано как *in vitro* (в тесте хромосомных аберраций на лимфоцитах человека), так и *in vivo* (в микроядерном тесте на мышах). Было показано, что паклитаксел является генотоксичным *in vivo* (в микроядерном тесте на мышах), однако не являлся мутагенным в тесте Эймса или в тесте генных мутаций на клетках яичников китайского хомячка/гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазой (CHO/HGPRT).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Паклитаксел в дозах ниже терапевтических для человека ассоциировался со снижением фертильности при введении до и во время периода спаривания у самцов и самок крыс, а также с фетотоксичностью. Результаты исследования альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела на животных продемонстрировали необратимое токсическое влияние препарата на репродуктивные органы самцов при клинически значимых значениях экспозиции.

Паклитаксел и/или его метаболиты выделялись в молоко лактирующих крыс. После внутривенного введения радиоактивного паклитаксела крысам на 9-10 день после родов концентрация радиоактивного препарата в молоке была выше, чем в плазме, и снижалась параллельно с концентрацией в плазме.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Альбумин человека 25 %,

натрия каприлат,

N-ацетил-DL-триптофан,

натрия хлорид,

хлористоводородная кислота,

натрия гидроксид.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытые флаконы

3 года.

Хранение готовой суспензии во флаконах

Химическая и физическая стабильность при использовании была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре 2-8 °C при условии, что флакон находится в оригинальной упаковке и защищен от яркого света. В чистом помещении может использоваться альтернативная защита от света. С микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда метод открытия/восстановления/разбавления полностью исключает риск микробной контаминации, восстановленная суспензия должна быть немедленно помещена в инфузионный пакет. Если препарат не используется немедленно, время и условия хранения перед использованием являются предметом ответственности пользователя.

Хранение готовой суспензии в инфузионных пакетах

Химическая и физическая стабильность при использовании была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре 2-8 °C, в защищенном от света месте и затем в течение 4 часов при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

температуре 15-25 °С. С микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда метод открытия/восстановления/разбавления полностью исключает риск микробной контаминации, препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется немедленно, время и условия хранения перед использованием являются предметом ответственности пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Невскрытые флаконы

Хранить при температуре не выше 25 ºС в оригинальной упаковке (пачке).

Готовая суспензия

Условия хранения после восстановления препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг действующего вещества в бесцветный, прозрачный, стеклянный флакон (тип I), вместимостью 50 мл, герметично укупоренный резиновой пробкой из бромбутилкаучука (тип I), покрытой фторсодержащим полимерным покрытием, обкатанный алюминиевым колпачком и защитной крышкой-вставкой из цветного полипропилена.

Флакон покрыт прозрачной пленкой.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 100 мг действующего вещества в бесцветный, прозрачный, стеклянный флакон блоубэк (тип I), вместимостью 50 мл, герметично укупоренный резиновой пробкой из бромбутилкаучука (тип I), покрытой фторсодержащим полимерным покрытием, обкатанный алюминиевым колпачком и защитной крышкой-вставкой из цветного полипропилена.

Флакон покрыт прозрачной пленкой.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

ПОДГОТОВКА ПРЕПАРАТА К ВНУТРИВЕННОМУ ВВЕДЕНИЮ

Внешний вид суспензии после восстановления: однородная непрозрачная суспензия от белого до светло-желтого цвета.

Восстановленная суспензия препарата Теватаксел вводится внутривенно, с помощью инфузионной системы со встроенным фильтром, имеющим диаметр пор более 15 мкм.

Паклитаксел - это цитотоксический противоопухолевый препарат, поэтому при обращении с ним следует соблюдать осторожность, как с другими потенциально токсичными соединениями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Рекомендуется пользоваться защитными перчатками, очками и защитной одеждой. При попадании препарата на кожу пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом. При попадании препарата Теватаксел на слизистые оболочки следует тщательно промыть пораженный участок водой. Подготовкой препарата Теватаксел для инфузии должен заниматься персонал, соответствующим образом обученный обращению с цитотоксическими препаратами. Беременные сотрудницы не должны работать с препаратом Теватаксел.

Учитывая возможность попадания препарата в околососудистые ткани, необходимо тщательно контролировать процесс введения препарата, своевременно выявляя возможные симптомы инфильтрации в месте внутривенной инфузии. Ограничение времени введения препарата Теватаксел до 30 минут в соответствии с рекомендациями, уменьшает вероятность развития нежелательных реакций в месте инфузии.

С соблюдением требований асептики приготовьте суспензию для инфузии следующим образом:

1. Снимите с флакона защитный колпачок, протрите пробку спиртовым раствором.

2. При помощи стерильного шприца медленно (в течение, как минимум, 1 минуты) введите во флакон 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Иглу шприца следует направить таким образом, чтобы раствор стекал по внутренней стенке флакона.

3. Для предотвращения пенообразования ИЗБЕГАТЬ ПОПАДАНИЯ 0,9 % раствора натрия хлорида непосредственно на лиофилизат.

4. После того как весь раствор натрия хлорида будет введен во флакон, оставьте его не менее чем на 5 мин для равномерного впитывания раствора лиофилизатом.

5. Аккуратно вращая и (или) переворачивая флакон в течение не менее 2 минут, добейтесь полного и равномерного распределения лиофилизата в объеме введенного раствора натрия хлорида с образованием однородной суспензии. Не допускайте пенообразования.

6. При образовании пены или агломератов оставьте флакон как минимум на 15 мин до полного оседания пены. В случае необходимости повторите вышеописанную процедуру до полного исчезновения агломератов (п.5).

7. Готовый к применению препарат представляет собой однородную непрозрачную суспензию от белого до светло-желтого цвета без видимых механических включений. Допускается некоторое осаждение восстановленной суспензии. При наличии осадка перед введением препарата следует снова, **аккуратно** переворачивая флакон, добиться однородности суспензии. Перед введением необходимо осмотреть суспензию на предмет наличия в ней любых видимых механических частиц. Если такие частицы обнаружены, введение восстановленной суспензии не допускается.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

8. Каждый мл полученной суспензии содержит 5 мг альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела **(дополнительного разбавления перед введением не требуется)**. Общий объем суспензии для инфузии рассчитывают следующим образом:

объем инфузии (мл) = общая доза (мг)/5 (мг/мл).

9. Готовую суспензию препарата Теватаксел в необходимом объеме, соответствующем рассчитанной дозе препарата, перенесите в пустой стерильный инфузионный пакет из поливинилхлорида (ПВХ) или не содержащий ПВХ. Применение для восстановления и введения препарата Теватаксел устройств медицинского назначения (в частности, шприцев и пакетов для инфузий), в производстве которых в качестве смазывающего вещества используется силиконовое масло, может приводить к образованию белковых «нитей». В этом случае, для устранения возможности попадания таких белковых «нитей» в кровоток, инфузию препарата Теватаксел следует проводить с применением встроенного фильтра с размером пор 15 мкм. Такой фильтр удаляет указанные частицы, не изменяя физических и химических характеристик восстановленной суспензии препарата.

Применение фильтра с размером пор менее 15 мкм может приводить к его засорению и блокировке.

После введения готовой суспензии препарата рекомендуется промыть капельницу и внутривенный катетер 0,9 % раствором натрия хлорида, чтобы обеспечить введение дозы препарата в полном объеме.

Использование специальных контейнеров или наборов, не содержащих ди-2-этилгексил фталат (DEHP), не является обязательным при подготовке или введении препарата Теватаксел.

Неиспользованный препарат и отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.07.2024 № 13664
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Теватаксел доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org