ЛП-№(006539)-(РГ-RU) от 13.08.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: паклитаксел.

Каждый флакон содержит 100 мг паклитаксела.

Каждый мл суспензии после восстановления содержит 5 мг паклитаксела.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий.

Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Восстановленная суспензия имеет pH 6,0-7,5 и осмолярность 300-360 мОсм/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Паклитаксел показан к применению у взрослых.

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Препарат Паклитаксел 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 Паклитаксел вводят внутривенно капельно в течение 30 минут в дозе 260 мг/м^2 1 раз в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

3 недели.

Изменение дозы препарата при лечении рака молочной железы

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

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

Препарат Паклитаксел не следует применять до тех пор, пока количество нейтрофилов не восстановится до уровня выше 1500 клеток/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 Паклитаксел для всех последующих курсов терапии.

Аденокарцинома поджелудочной железы

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

Изменение дозы при лечении аденокарциномы поджелудочной железы

Таблица 1: Снижение дозы препаратов у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

Доза	**Доза препарата Паклитаксел (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 нейтропении и/или тромбоцитопении в начале или середине цикла у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

День цикла	**Абсолютное число нейтрофилов (клеток/мм^3)**		**Число тромбоцитов (клеток/мм^3)**	**Доза препарата Паклитаксел**	**Доза гемцитабина**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

День 1	< 1 500	ИЛИ	< 100 000	Приостановить терапию до восстановления показателя
День 8	≥ 500, но < 1 000	ИЛИ	≥ 50 000, но < 75 000	Понизить дозы на один уровень
	< 500	ИЛИ	< 50 000	Приостановить терапию
День 15: ЕСЛИ дозы препаратов, предназначенных для применения в День 8, не были изменены:				
День 15	≥ 500, но < 1 000	ИЛИ	≥ 50 000, но < 75 000	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	< 50 000	Приостановить терапию
День 15: ЕСЛИ дозы препаратов, предназначенных для применения в День 8, были понижены:				
День 15	≥ 1 000	И	≥ 75 000	Вновь использовать препараты в дозах Дня 1, затем ввести колониестимулирующий фактор ИЛИ Ввести препараты в дозах, как и в День 8
	≥ 500, но <1 000	ИЛИ	≥ 50 000, но < 75 000	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	< 50 000	Приостановить терапию
День 15: ЕСЛИ терапия Дня 8 была приостановлена:				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

День 15	≥ 1 000	И	≥ 75 000	Вновь использовать препараты в дозах Дня 1, затем ввести колониестимулирующий фактор ИЛИ Понизить дозы препаратов на один уровень от доз Дня 1
	≥ 500, но <1 000	ИЛИ	≥ 50 000, но < 75 000	Понизить дозы препаратов на один уровень, затем ввести колониестимулирующий фактор ИЛИ понизить дозы препаратов на два уровня от доз Дня 1
	< 500	ИЛИ	< 50 000	Приостановить терапию

Таблица 3: Коррекция дозы препаратов при развитии прочих нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

НЛР	**Доза препарата Паклитаксел**	**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 доз[a]	
Периферическая нейропатия: 3 или 4 степени	Приостановить введение препарата до уменьшения выраженности нейропатии до ≤1 степени; возобновить терапию со следующего более низкого уровня доз[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:	Приостановить введение препаратов до улучшения состояния до ≤ 1степени; возобновить терапию со следующего более низкого уровня доз[a]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

мукозит или диарея 3 степени	

[a]См. Таблицу 1 для понижения уровня доз

Особые группы пациентов

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, что и у пациентов с нормальной функцией печени.

У пациентов с метастатическим раком молочной железы с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (общий билирубин от >1,5 до ≤5×ВГН и АСТ ≤10×ВГН) рекомендуется понизить 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 4.4 и 5.2).

Для пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы и нарушениями функции печени средней или тяжелой степени данных недостаточно, что не позволяет разработать рекомендации относительно изменения дозы препарата Паклитаксел (см. разделы 4.4 и 5.2).

Для пациентов с общим билирубином >5 × ВГН и АСТ >10 × ВГН, независимо от показаний, данных для разработки рекомендаций по режиму дозирования недостаточно (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина от ≥30 до <90 мл/мин) коррекции стартовой дозы препарата Паклитаксел 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 5.2).

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 аденокарциномой поджелудочной железы в возрасте от 75 лет и старше перед назначением терапии (см. раздел 4.4).

Анализ данных фармакокинетического/фармакодинамического моделирования для 125 пациентов с распространенными солидными опухолями показывает, что риск развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

нейтропении во время двух первых циклов терапии может быть выше у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Паклитаксел у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования. Данные по применению препарата Паклитаксел у детей и подростков при раке молочной железы или аденокарциноме поджелудочной железы отсутствуют.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Восстановленная суспензия препарата Паклитаксел 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.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к паклитакселу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

Период лактации (см. раздел 4.6)

Нейтропения (менее 1500 клеток/мм^3).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Гематологическая токсичность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16316
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Повторные курсы препарата Паклитаксел следует проводить только при восстановлении числа нейтрофилов выше 1500 клеток/мм^3, а тромбоцитов — выше 100000 клеток/мм^3 (см. раздел 4.2).

Нейропатия

При лечении паклитакселом часто развивается сенсорная нейропатия, хотя ее тяжелые формы наблюдаются нечасто. В случае сенсорной нейропатии 1 или 2 степени тяжести, как правило, не требуется снижение дозы препарата. При развитии выраженной сенсорной нейропатии (3 степени тяжести) на фоне *монотерапии* препаратом Паклитаксел следует приостановить лечение до облегчения симптомов до 1-2 степени и снизить дозу препарата Паклитаксел при проведении всех последующих курсов (см. раздел 4.2). При развитии сенсорной нейропатии ≥3 степени на фоне *комбинированной* терапии препаратом Паклитаксел и гемцитабином, необходимо отложить введение препарата Паклитаксел, продолжив терапию гемцитабином в неизменной дозе. Терапию препаратом Паклитаксел в сниженной дозе возобновляют после уменьшения выраженности периферической нейропатии до 0 или 1 степени (см. раздел 4.2).

Сепсис

Сепсис был зарегистрирован у 5% пациентов, получавших паклитаксел в комбинации с гемцитабином, независимо от наличия у них нейтрофилов. Осложнения рака поджелудочной железы, в особенности обструкция желчевыводящих путей и наличие билиарного стента, являлись основными факторами риска развития сепсиса. При повышении у пациента температуры тела (независимо от числа нейтрофилов) необходимо начать терапию антибиотиками широкого спектра действия. При развитии фебрильной нейтропении следует отложить введение препарата Паклитаксел 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 4.2).

Пневмонит

Пневмонит был зарегистрирован у 1% пациентов, которые получали монотерапию паклитакселом, и у 4% пациентов, получавших 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 Паклитаксел и гемцитабином (без последующего возобновления), и немедленно начать соответствующие лечебные и поддерживающие мероприятия (см. раздел 4.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Гепатотоксичность

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

Препарат Паклитаксел не следует применять у пациентов, у которых концентрация билирубина >5 х ВГН или АСТ >10 х ВГН. Кроме того, препарат Паклитаксел 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 х ВГН и АСТ ≤ 10 х ВГН) (см. раздел 5.2).

Кардиотоксичность

У пациентов, получавших 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 Паклитаксел, должны находиться под постоянным наблюдением врача для контроля за развитием НЛР со стороны сердца.

Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)

Эффективность и безопасность применения препарата Паклитаксел 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 Паклитаксел тошноты, рвоты и диареи у пациентов можно применять общепринятые противорвотные и антидиарейные средства.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших паклитаксел, был зарегистрирован кистозный макулярный отек. Пациентам с нарушением зрения необходимо незамедлительно пройти полное офтальмологическое обследование. При диагностировании кистозного макулярного отека применение препарата Паклитаксел следует прекратить и начать соответствующее лечение (см. раздел 4.8).

Пациенты 75 лет и старше

У пациентов в возрасте 75 лет и старше не отмечено преимуществ комбинированной терапии паклитакселом и гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином. У пациентов очень

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

пожилого возраста (>75 лет) на фоне терапии комбинацией паклитаксела и гемцитабина отмечалось повышение частоты серьезных НЛР, а также НЛР, 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 Паклитаксел и гемцитабином. При этом особое внимание следует уделять их общему состоянию, сопутствующим заболеваниям и повышенному риску инфекций (см. разделы 4.2 и 4.8).

Прочее

Принимая во внимание ограниченность имеющихся данных, не обнаружено явного преимущества комбинированной терапии паклитакселом и гемцитабином в виде удлинения общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы с нормальными значениями СА 19-9 до начала лечения (см. раздел 5.1).

Не следует добавлять эрлотиниб к комбинации препарата Паклитаксел и гемцитабина (см. раздел 4.5).

Препарат Паклитаксел представляет собой альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, фармакологические свойства которого могут в значительной степени отличаться от свойств других препаратов паклитаксела (см. разделы 5.1 и 5.2).

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 Паклитаксел 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 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 Паклитаксел на слизистые оболочки следует тщательно промыть пораженный участок водой. Вдыхание паклитаксела может вызвать одышку, боль в груди, ощущение жжения в глазах, боль в горле и тошноту.

Беременные сотрудницы не должны работать с препаратом Паклитаксел.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Вспомогательные вещества

Разовая доза препарата Паклитаксел (450 мг паклитаксела) после восстановления содержит 0,62 ммоль или 14,15 мг натрия, то есть по сути не содержит натрия.

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 5.2), следует с осторожностью применять препарат Паклитаксел совместно с ингибиторами указанных изоферментов (включая кетоконазол и другие противогрибковые средства – производные имидазола, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидогрель, 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 паклитаксела и гемцитабина у человека не проводили.

Препарат Паклитаксел показан в качестве монотерапии рака молочной железы или в комбинации с гемцитабином для лечения аденокарциномы поджелудочной железы (см. раздел 4.1). Препарат Паклитаксел не следует комбинировать с другими противоопухолевыми средствами.

Дети

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (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 Паклитаксел.

Мужчинам, принимающим препарат Паклитаксел, рекомендуется применять надежные методы контрацепции и отказаться от зачатия ребенка в течение всего курса терапии, а также в течение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

6 месяцев после его окончания.

Беременность

Имеются лишь ограниченные данные о применении паклитаксела у беременных. Предполагается, что при применении во время беременности паклитаксел вызывает тяжелые врожденные дефекты. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность препарата (см. раздел 5.3). Женщинам с сохраненным детородным потенциалом необходимо провести тест на беременность перед началом лечения препаратом Паклитаксел.

Применение препарата Паклитаксел 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 5.3). Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные нежелательные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, препарат Паклитаксел противопоказан кормящим женщинам. Женщины, которым показано лечение препаратом Паклитаксел, должны прекратить кормление грудью.

Фертильность

Альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел вызывает бесплодие у самцов крыс (см. раздел 5.3). 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 Паклитаксел.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Паклитаксел оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами. Паклитаксел может вызывать такие нежелательные реакции, как утомление (очень часто) и головокружение (часто), которые могут оказывать влияние на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами. Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления транспортными средствами и работать с механизмами при развитии утомления и головокружения.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми и клинически значимыми нежелательными реакциями, развивающимися на фоне применения альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела, являлись

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

		пурпура.
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		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто:		Одышка, носовое кроветворение, 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	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	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.	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто:		Острая почечная недостаточность.
Нечасто:	Гематурия, дизурия, поллакиурия, ноктурия,	Гемолитико-уремический

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	полиурия, недержание мочи.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

[4] У некоторых пациентов, ранее принимавших капецитабин.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже приведены клинически значимые нежелательные реакции, ассоциированные с применением паклитаксела.

Нежелательные реакции 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).

Нежелательные 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 4.2).

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%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16316
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 применения 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16316
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16316
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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, периферические 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.

Сообщения 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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor. gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9 Передозировка

Специфический антидот паклитаксела неизвестен. В случае передозировки препарата Паклитаксел 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 образование аномальных скоплений микротрубочек на протяжении всего клеточного цикла и появление множественных звездообразных скоплений (астеров) в фазе митоза.

Препарат Паклитаксел 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16316
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 4.2).

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При максимальной терапевтической дозе 240 мг/м2 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).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Натрия каприлат

Натрия ацетилтриптофан

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)

Невскрытый флакон

3 года

Готовая суспензия во флаконах

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов (1 дня) при 2-8 ºС.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

Готовая суспензия в инфузионных пакетах

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов (1 дня) при 2-8 ºС и в течение 4 часов при температуре не выше 25 ºС.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг во флакон прозрачного стекла первого гидролитического класса, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с предохранительным пластиковым колпачком или без колпачка.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

картонную пачку.

Для стационаров. По 10 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по медицинскому применению (листков-вкладышей) в коробку картонную с разделительными перегородками или без них.

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 растворения: полупрозрачная однородная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Восстановленная суспензия препарата Паклитаксел 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. 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 Паклитаксел на слизистые оболочки следует тщательно промыть пораженный участок водой. Подготовкой препарата Паклитаксел для инфузии должен заниматься персонал, соответствующим образом обученный обращению с цитотоксическими препаратами. Беременные сотрудницы не должны работать с препаратом Паклитаксел.

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 Паклитаксел 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16216
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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 Паклитаксел 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 Паклитаксел 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 Паклитаксел 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2024 № 16316
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

(DEHP), не является обязательным при подготовке или введении препарата Паклитаксел. Неиспользованный препарат и отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим», Россия

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92, +7 (980) 194-89-33

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим», Россия

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92, +7 (980) 194-89-33

E-mail: info@jodas.ru

7. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

8. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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