ЛП-№(002663)-(РГ-RU) от 26.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Паклитаксел-Промомед, 6 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: паклитаксел

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 6 мг паклитаксела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, см. раздел 4.4.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная вязкая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Паклитаксел-Промомед показан к применению у взрослых.

Рак яичников

- терапия 1-ой линии в комбинации с препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или с остаточной опухолью (более 1 см) после проведения исходной лапаротомии;
- терапия 2-ой линии у пациентов с метастатическим раком яичников после стандартной терапии, не приведшей к положительному результату.

Рак молочной железы

- адъювантная терапия у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения;
- терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком после рецидива заболевания в течение 6 месяцев после начала проведения адъювантной терапии, с включением препаратов антрациклинового ряда, при отсутствии противопоказаний для их применения;
- терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при отсутствии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

противопоказаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимически подтвержденным 2+ или 3+ уровнем экспрессии HER-2;

- терапия 2-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии. Предшествующая терапия должна включать препараты антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

- терапия 1-ой линии в комбинации с цисплатином или в виде монотерапии у пациентов, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии.

Саркома Капоши, обусловленная СПИД

- терапия 2-ой линии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

- 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, или 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30 – 60 минут до введения паклитаксела, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30 – 60 минут до введения паклитаксела. Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения паклитакселом назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД), а содержание тромбоцитов - 100000/мкл (75000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД). Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

Режим дозирования

Рак яичников

Терапия первой линии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии с последующим введением препарата платины,

или

- 1 раз в 3 недели: 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии с последующим введением препарата платины.

Терапия второй линии (монотерапия)

- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии.

Рак молочной железы

Адъювантная терапия проводится после стандартного комбинированного лечения. Препарат Паклитаксел-Промомед вводится в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели. Всего рекомендуется проведение 4-х курсов терапии с интервалом 3 недели.

Терапия первой линии

- монотерапия: 175 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.
- комбинированная терапия:
  - с трастузумабом: на следующий день после введения первой дозы трастузумаба - 175 мг/м^2 паклитаксела в виде 3-часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, при хорошей переносимости трастузумаба - сразу же после введения последующих доз трастузумаба,
  - с доксорубицином (50 мг/м^2) через 24 часа после введения доксорубицина - 220 мг/м^2 паклитаксела в виде 3- часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Терапия второй линии

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

Немелкоклеточный рак легких

- комбинированная терапия:
  - 175-225 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии, затем - препарат платины каждые 3 недели,

    или
  - 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, затем - препарат платины, каждые 3 недели.
- монотерапия: 175 мг/м^2 - 225 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

Саркома Капоши, обусловленная СПИД

Терапия второй линии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 135 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3-часов, каждые 2 недели (45-50 мг/м^2 в неделю).

В зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов с далеко зашедшей формой СПИД, рекомендуются следующие меры:

- снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг;
- применение паклитаксела только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл крови, тромбоцитов - не менее 75000/мкл;
- при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) или тяжелой периферической нейропатии - уменьшение дозы паклитаксела на 25 % при последующих курсах терапии;
- при необходимости - назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью и связанным с нею повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессии III-IV степени) рекомендуется коррекция дозы препарата. Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

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

Степень печеночной недостаточности			Доза паклитаксела*
Активность «печеночных» трансаминаз		Концентрация билирубина в сыворотке крови	
24-часовая инфузия			
< 2 × ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	135 мг/м^2
2 - < 10 ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	100 мг/м^2
< 10 × ВГН	и	28 – 129 мкмоль/л	50 мг/м^2
≥ 10 × ВГН	или	> 129 мкмоль/л	не рекомендуется
3-часовая инфузия			
< 10 × ВГН	и	≤ 22 × ВГН	175 мг/м^2
< 10 × ВГН	и	22 – 35 × ВГН	135 мг/м^2
< 10 × ВГН	и	35 – 86 × ВГН	90 мг/м^2
≥ 10 × ВГН	или	> 86 × ВГН	не рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

ВГН - верхняя граница нормы.

Способ применения

Внутривенно.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к паклитакселу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями.
- Исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД.
- Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение паклитаксела должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Паклитаксел следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением паклитаксела пациентам должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H_1 и H_2-гистаминовых рецепторов. Если паклитаксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить паклитаксел, а затем цисплатин (см. раздел 4.5).

Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности

Менее чем у 1 % пациентов, несмотря на проведенную премедикацию, при лечении паклитакселом отмечались серьезные реакции гиперчувствительности. Частота и тяжесть таких реакций не зависела от дозы и схемы введения препарата. При развитии тяжелых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

реакций наиболее часто наблюдались удушье, приливы, боль в груди, тахикардия, а также абдоминальные боли, боли в конечностях, повышенное потоотделение, повышение артериального давления (АД).

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение паклитаксела следует немедленно прекратить и при необходимости назначить симптоматическое лечение; в таких случаях нельзя назначать повторные курсы лечения препаратом.

Реакции в месте введения

Во время внутривенного введения препарата наблюдались следующие обычно легкие реакции в месте введения: отек, боль в месте введения, эритема, чувствительность в месте введения, уплотнение в месте введения, кровоизлияния, которые могут привести к развитию целлюлита. Такие реакции чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-х часовой инфузии. В некоторых случаях начало таких реакций наблюдалось как во время инфузии, так и через 7-10 дней после нее.

Миелосупрессия

Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) зависит от дозы и схемы применения препарата и является основной токсической реакцией, ограничивающей дозу препарата. Так, например, при введении цисплатина в дозе 75 мг/м^2 и паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении паклитаксела в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, т.е. длительность инфузии имеет большее влияние на риск развития миелосупрессии, чем доза.

У пациентов с предшествующей рентгенотерапией в анамнезе нейтропения развивалась реже и в более легкой степени, и не усугублялась по мере накопления препарата в организме.

У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше, чем при применении комбинации паклитаксел + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином.

Случаи развития инфекций наблюдались очень часто и иногда со смертельным исходом, включая сепсис, пневмонию и перитонит. Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые осложненные инфекции.

У пациентов с иммуносупрессией, пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД, была отмечена по меньшей мере, одна оппортунистическая инфекция.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Снижение числа тромбоцитов ниже 100000/мкл отмечалось по меньшей мере один раз за все время терапии паклитакселом, иногда содержание тромбоцитов было ниже 50000/мкл. Отмечены также случаи кровотечений, большинство из которых были локальными, и частота их возникновения не связывалась с дозой паклитаксела и схемой введения.

При применении паклитаксела необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат пациентам с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИД, и с содержанием тромбоцитов менее 100000/мкл (75000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД).

При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения паклитакселом, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20 % (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД, на 25 %).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Снижение, повышение артериального давления (АД) и брадикардия, наблюдающиеся во время введения паклитаксела, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение АД и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3 часов инфузии. Также отмечались нарушения электрокардиограммы (ЭКГ) в виде нарушений реполяризации, таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В тяжелых случаях, лечение паклитакселом следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если паклитаксел используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Случаи тяжелых нарушений сердечной проводимости были отмечены при лечении паклитакселом. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости пациентам следует назначить соответствующую терапию наряду с постоянным ЭКГ-мониторингом сердечно-сосудистой системы.

Влияние на нервную систему

Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. При лечении паклитакселом часто отмечалась периферическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. Частота развития периферической нейропатии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

увеличивалась по мере накопления препарата в организме. Случаи парестезии часто наблюдались в виде гиперестезии. При отмеченной тяжелой нейропатии рекомендуется снижение дозы на 20 % при последующих курсах лечения (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИД - на 25 %). Периферическая нейропатия может быть причиной прекращения терапии паклитакселом. Симптомы нейропатии уменьшались или полностью исчезали в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом. Развитие нейропатии при предшествующей терапии не является противопоказанием для назначения паклитаксела.

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

Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Легкие и средней тяжести случаи тошноты/рвоты, диареи, мукозита очень часто отмечались у всех пациентов. Случаи развития мукозита зависели от схемы введения препарата и чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-часовой.

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

Печеночная недостаточность

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

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

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

Вакцинация

При совместном применении паклитаксела и живых вирусных вакцин возможно потенцирование репликации вакцинного вируса и/или могут усиливаться побочные эффекты при применении вакцин, поскольку нормальные защитные механизмы могут быть угнетены по причине применения паклитаксела. Вакцинация живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих паклитаксел, может привести к развитию тяжелых инфекций. Иммунный ответ пациента при введении такой вакцины может быть снижен.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Следует избегать применения живых вакцин у таких пациентов и получить консультацию специалиста.

Вспомогательные вещества, входящие в состав препарата

Препарат Паклитаксел-Промомед содержит этанол (0,4 г в 1 мл). Вреден для пациентов с алкоголизмом. Необходимо учитывать пациентам с заболеваниями печени и эпилепсией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цисплатин

При введении паклитаксела после цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, а клиренс паклитаксела ниже на 20 %, чем при введении цисплатина после паклитаксела.

Доксорубицин

При применении паклитаксела в комбинации с доксорубицином может повышаться содержание доксорубицина и его активного метаболита доксорубицинола в сыворотке крови. Такие побочные эффекты, как нейтропения и стоматит, выражены сильнее при применении паклитаксела перед введением доксорубицина, а также при проведении более длительной инфузии, чем рекомендовано.

Субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании препарата Целиксел на фоне лечения субстратами (например, мидазолам, буспирон, фелодипин, ловастатин, элетриптан, силденафил, симвастатин, триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, кетоконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир) данных изоферментов.

Вакцины

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Принимая во внимание возможный мутагенный эффект от применения препарата Паклитаксел-Промомед, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

контрацепция во время терапии препаратом и в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Беременность

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

Лактация

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

Фертильность

Также по причине возможного снижения фертильности у мужчин, может быть рекомендована криоконсервация спермы для возможного зачатия ребенка в будущем.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Таблица № 2. Нежелательные реакции при монотерапии

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии					
присоединение вторичных инфекций		септический шок	пневмония		
			сепсис		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
миелосупрессия			фебрильная нейтропения*	острый миелоидный лейкоз*	
нейтропения				миелодиспластический синдром*	
анемия					
тромбоцитопения					
лейкопения					
лихорадка					
кровотечения					
Нарушения со стороны иммунной системы					
незначительные реакции повышенной чувствительности, в основном проявляющиеся в виде гиперемии («приливов» крови) и кожной сыпи		выраженные реакции повышенной чувствительности, требующие лечения (например, снижение АД, ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб)	анафилактические реакции (в том числе с летальным исходом)*	анафилактический шок*	
Нарушения метаболизма и питания					
			обезвоживание		
Нарушения со стороны нервной системы					
нейротоксичность (главным образом, периферическ			двигательная нейропатия (приводящ	спутанность сознания	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
ая нейропатия)			ая к незначительной слабости конечностей)*		
				вегетативная нейропатия проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией	
				эпилептические припадки типа «grand mal»	
				судороги	
				энцефалопатия	
				головокружение	
				головная боль	
				атаксия	
Нарушения со стороны органа зрения					
				обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома или глазная мигрень)*	макулярный отек
				фотопсия	
				деструкция стекловидного тела глаза*	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта					
				потеря слуха*	
				шум в ушах*	
				вертиго*(вестибулярное головокружение)	
				ототоксичность*	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны сердца					
изменения на ЭКГ	брадикардия	инфаркт миокарда		фибрилляция предсердий*	
		атриовентикулярная блокада и обморок		суправентрикулярная тахикардия*	
		кардиомиопатия			
		бессимптомная желудочковая тахикардия			
		тахикардия с бигеминией			
Нарушения со стороны сосудов					
снижение АД		тромбоз		шок*	
		тромбофлебит			
		повышение АД			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
			одышка*	кашель*	
			плевральный выпот*		
			дыхательная недостаточность*		
			интерстициальная пневмония*		
			фиброз легких		
			эмболия легочной артерии*		
Желудочно-кишечные нарушения					
тошнота			кишечная непроходимость*	тромбоз брыжеечной артерии*	
рвота			перфорация кишечника*	псевдомембранозный колит*	
диарея			ишемический колит*	эзофагит*	
мукозит			панкреатит*	запор*	
				асцит*	
				анорексия*	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
				гепатонекроз (с летальным исходом)*	
				печеночная энцефалопатия (с	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
				летальным исходом)*	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
алопеция	временные незначительные изменения кожи и ногтей		зуд*	синдром Стивенса-Джонсона*	склеродермия*
			сыпь*	токсический эпидермальный некролиз*	кожная красная волчанка*
			эритема*	многоформная экссудативная эритема*	
			флебит*	эксфолиативный дерматит*	
			воспаление подкожной жировой клетчатки*	крапивница*	
			эксфолиация кожи*	онихолизис*	
			некроз и фиброз кожи*		
			поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии*		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					
артралгия					системная красная волчанка*
миалгия					
Общие нарушения и реакции в месте введения					
	локализованный отек		периферические отеки*		
	боль		астения		
	эритема		общее недомогание		
	индурация		повышение температуры тела		
Лабораторные и инструментальные данные					
	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ),	повышение концентрации билирубина	повышение концентрации сывороточного		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	повышение активности щелочной фосфатазы		креатинина *		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур					
					синдром лизиса опухоли*

* Пострегистрационные данные о побочных эффектах

Описание отдельных нежелательных реакций

Побочные эффекты при комбинированной терапии

Паклитаксел + цисплатин при терапии 1-ой линии рака яичников

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

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

Паклитаксел + трастузумаб при терапии рака молочной железы

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

Применение паклитаксела в комбинации с трастузумабом для терапии 2-ой линии (после препаратов антрациклинового ряда) приводило к повышению частоты и тяжести нарушений сердечной деятельности (в редких случаях со смертельным исходом) по сравнению с монотерапией паклитакселом. В большинстве случаев побочные эффекты были обратимы после назначения соответствующего лечения.

Паклитаксел + доксорубицин при терапии рака молочной железы

Отмечались случаи застойной сердечной недостаточности у пациентов, ранее не получавших химиотерапии. У пациентов, предварительно получавших курсы химиотерапии, особенно с применением антрациклинов, часто отмечались нарушение сердечной деятельности, уменьшение фракции выброса из левого желудочка и недостаточность функции желудочков. В редких случаях отмечался инфаркт миокарда.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Паклитаксел + лучевая терапия

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение

Симптоматическое.

Специфический антидот к паклитакселу неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01CD01

Механизм действия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Дозозависимо подавляет костномозговое кроветворение.

Обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Концентрация паклитаксела в плазме крови после внутривенного введения уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой. Фармакокинетика паклитаксела определялась после инфузий препарата в дозах 135 и 175 мг/м^2 на протяжение 3 и 24 часов. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела вариабельны и зависят от дозы и длительности введения: 13,0 - 52,7 ч, от 12,2 до 23,8 л/ч/м^2, соответственно.

Распределение

Средний объем распределения составляет от 198 - 688 л/м^2. При множественных курсах лечения кумуляция паклитаксела не отмечена.

Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89 %.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Макрогола глицерилрицинолеат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лимонная кислота безводная

Этанол безводный

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)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 ºС.

Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл, 10 мл, 16,7 мл, 17 мл, 20 мл, 23,3 мл, 25 мл, 35 мл, 41,7 мл, 43,3 мл, 43,4 мл, 46 мл, 50 мл, 60 мл во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1, 2, 3, 4 флакона вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5, 6, 10, 15, 24, 25, 28, 30, 40, 44, 50, 60, 64, 72, 100, 108, 110, 144, 200, 240 или 600 флаконов с вложением равного количества листков-вкладышей помещают в коробку из картона (для стационаров).

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

Меры предосторожности

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

При приготовлении, хранении и введении препарата Паклитаксел-Промомед следует пользоваться оборудованием, которое не содержит поливинилхлорида (ПВХ): например, из стекла, полипропилена или полиолефина.

Раствор препарата готовят разведением концентрата до конечной концентрации паклитаксела от 0,3 мг/мл до 1,2 мг/мл. В качестве разбавляющего раствора могут быть использованы: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в растворе Рингера.

Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя. При введении препарата следует использовать систему с мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 мкм.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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