ЛП-№(002563)-(РГ-RU) от 19.06.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Паклитаксел-Тева, 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.

Каждый флакон 5 мл содержит 30 мг паклитаксела.

Каждый флакон 16,7 мл содержит 100 мг паклитаксела.

Каждый флакон 25 мл содержит 150 мг паклитаксела.

Каждый флакон 50 мл содержит 300 мг паклитаксела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол (см. раздел 4.4), макрогола глицерилрицинолеат (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый вязкий раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Паклитаксел показан к применению у взрослых.

Рак яичников

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

Рак молочной железы

- адъювантная терапия у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартной комбинированной химиотерапии;
- терапия первой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком после рецидива заболевания в течение 6 месяцев после начала проведения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

адъювантной терапии с включением препаратов антрациклинового ряда, при отсутствии противопоказаний для их применения;

- терапия первой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимически подтвержденным 2+ или 3+ уровнем HER-2;
- терапия второй линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии. Предшествующая терапия должна включать препараты антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения.

Немелкоклеточный рак легкого

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

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

- терапия второй линии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

- доза 20 мг дексаметазона (или его эквивалента) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения паклитаксела

или

- доза 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30-60 минут до введения паклитаксела, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалента) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения паклитаксела.

Режим дозирования

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения паклитакселом назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержания тромбоцитов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах лечения паклитакселом следует снизить дозу на 20 % (на 25 % у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

Рак яичников

Терапия первой линии

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

или

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

Терапия второй линии (монотерапия)

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

Рак молочной железы

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

Терапия первой линии

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

Комбинированная терапия:

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

Терапия второй линии

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

Немелкоклеточный рак легких

Комбинированная терапия:

- доза 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем - препарат платины каждые 3 недели

или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- доза 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, затем – препарат платины каждые 3 недели.

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

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

Терапия второй линии

Доза 135 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели или доза 100 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3-х часов каждые 2 недели (45-50 мг/м^2 в неделю). В зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов с далеко зашедшей формой СПИДа, рекомендуются следующие меры:

- снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг;
- применение паклитаксела только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл крови, тромбоцитов - 75 000/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 паклитаксела.

Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушением функции печени

Степень печеночной недостаточности			**Доза препарата Паклитаксел-Тева (мг/м²)[b]**
Активность «печеночных» трансаминаз		**Концентрация билирубина в сыворотке крови (мг/дл)[a]**	
24-х часовая инфузия			
< 2 х ВГН	и	≤ 1,5	135
2 - < 10 х ВГН	и	≤ 1,5	100
< 10 х ВГН	и	1,6 – 7,5	50
≥10 х ВГН	или	> 7,5	Не рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

3-х часовая инфузия			
< 10 х ВГН	и	≤ 1,25 х ВГН	175
< 10 х ВГН	и	1,26 – 2,0 х ВГН	135
< 10 х ВГН	и	2,01 – 5,0 х ВГН	90
≥ 10 х ВГН	или	> 5,0 х ВГН	Не рекомендуется

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

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

ВГН - верхняя граница нормы.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Дети

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

Способ применения

Паклитаксел вводят внутривенно в виде инфузий.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к паклитакселу или к любому из вспомогательных веществ, особенно к макрогола глицерилрицинолеату (полиоксиэтилированному касторовому маслу), перечисленных в разделе 6.1.

Исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл крови у пациентов с солидными опухолями.

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

Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши.

Беременность и период грудного вскармливания.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

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

Паклитаксел следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата больным 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.

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

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение 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-часовой. В некоторых случаях начало таких реакций наблюдалось как во время инфузии, так и через 7-10 дней после нее.

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

Миелосупрессия

Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) зависит от дозы и схемы применения препарата и является основной токсической реакцией, ограничивающей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

дозу препарата. Так, например, при введении цисплатина в дозе 75 мг/м^2 и паклитаксела 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 оказывает более существенное влияние на риск развития миелосупрессии, чем доза. У пациентов с предшествующей рентгенотерапией в анамнезе нейтропения развивалась реже и в более легкой степени, и не усугублялась по мере накопления препарата в организме. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации 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 СПИДом, была отмечена по меньшей мере одна оппортунистическая инфекция.

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

Снижение числа тромбоцитов ниже 100000/мкл отмечалось по меньшей мере один раз за все время терапии 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 больным с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее 100000/мкл (75000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

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

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Снижение, повышение АД и брадикардия, наблюдающиеся во время введения паклитаксела, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение АД и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений реполяризации, таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистолия. В тяжелых случаях лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

Были отмечены случаи тяжелых нарушений сердечной проводимости при лечении паклитакселом. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости больным следует назначать соответствующую терапию наряду с постоянным ЭКГ-мониторингом сердечно-сосудистой системы.

Влияние на нервную систему

Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. При лечении паклитакселом часто отмечалась периферическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. Частота развития периферической нейропатии увеличивалась по мере накопления препарата в организме. Часто наблюдались случаи парестезии и гиперестезии. При отмеченной тяжелой нейропатии рекомендуется снижение дозы на 20% при последующих курсах лечения (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%). Периферическая нейропатия может быть причиной прекращения терапии 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 Паклитаксел-Тева.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

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

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

Печеночная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Лучевая терапия

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

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

Вакцинация

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

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

Вспомогательные вещества, входящие в состав препарата

Этанол

Данный лекарственный препарат содержит 42 об. % этанола (алкоголя) в минимальной разовой дозе (50 мг/м^2), то есть до 3307 мг на дозу, что равно 84 мл пива, 33,6 мл вина на дозу.

Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и группам высокого риска, таким как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией. Алкоголь в данном лекарственном препарате может нарушить эффекты других лекарств.

Алкоголь в данном лекарственном препарате может повлиять на способность управлять автомобилем и работу с механизмами.

Макрогола глицерилрицинолеат (полиоксиэтилированное касторовое масло)

Может вызывать тяжелые аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цисплатин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При рекомендованной схеме введения паклитаксела в качестве химиотерапии первой линии рака яичников препарат необходимо вводить перед введением цисплатина. В этом случае профиль безопасности паклитаксела не отличается от такового при монотерапии. При введении паклитаксела после введения цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, а клиренс паклитаксела ниже на 20 %, чем при введении цисплатина после паклитаксела.

Доксорубицин

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

Субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4

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

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

Прочие взаимодействия

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Принимая во внимание возможный мутагенный эффект от применения паклитаксела, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии паклитакселом и в течение 6 месяцев после окончания терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Беременность

Паклитаксел противопоказан к применению во время беременности. Соответствующие данные по применению паклитаксела беременными отсутствуют. Паклитаксел демонстрировал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие у кроликов. Как и в случае с другими цитотоксическими препаратами, паклитаксел может вызывать поражение плода в случае применения беременными.

Лактация

Паклитаксел противопоказан к применению в период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко. Во время лечения кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

По причине возможного снижения фертильности у мужчин может быть рекомендована криоконсервация спермы для возможности зачатия ребенка в будущем.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Паклитаксел-Тева содержит этанол, поэтому в период лечения следует воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с потенциально опасными механизмами.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)):

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 (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»). В каждой частотной группе НР расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 2. НР в исследованиях, посвященных изучению применения паклитаксела или данные, полученные в результате пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения
	Редко*	Фебрильная нейтропения
	Очень редко*	Острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром
	Частота неизвестна	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Незначительные реакции повышенной чувствительности, в основном проявляющиеся в виде гиперемии («приливов» крови) и кожной сыпи
	Нечасто	Выраженные реакции повышенной чувствительности, требующие лечения (например, снижение артериального давления (АД), ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб, тахикардия, боль в животе, боль в конечностях, профузное потоотделение)
	Редко*	Анафилактические реакции (в том числе с летальным исходом)
	Очень редко*	Анафилактический шок
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Нейротоксичность (главным образом, периферическая нейропатия)
	Редко*	Двигательная нейропатия (приводящая к незначительной слабости конечностей)
	Очень редко*	Спутанность сознания, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией, эпилептические припадки типа *grand mal*, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Изменения на ЭКГ
	Часто	Брадикардия
	Нечасто	Кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда
	Редко	Сердечная недостаточность
	Очень редко*	Фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, шок
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Снижение АД
	Нечасто	Повышение АД, тромбоз, тромбофлебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко*	Одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии
	Очень редко*	Кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота, диарея, мукозит
	Редко*	Кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит
	Очень редко*	Тромбоз брыжеечной артерии, псевдомембранозный колит, нейтропенический колит, эзофагит, запор, асцит, анорексия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко*	Гепатонекроз (с летальным исходом), печеночная энцефалопатия (с летальным исходом)
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редко*	Обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома или глазная мигрень)
	Частота неизвестна*	Макулярный отек, фотопсия, деструкция стекловидного тела глаза
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Очень редко*	Потеря слуха, шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение), ототоксичность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция
	Часто	Временные незначительные изменения кожи и ногтей
	Редко*	Зуд, сыпь, эритема, флебит, воспаление подкожной жировой клетчатки, эксфолиация кожи, некроз и фиброз кожи, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии
	Очень редко*	Синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис
	Частота неизвестна*	Склеродермия, кожная красная волчанка, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
	Очень часто	Артралгия, миалгия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Частота неизвестна*	Системная красная волчанка
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Локальный отек, боль, эритема, индурация
	Редко	Астения, общее недомогание, повышение температуры тела, обезвоживание, периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы
	Нечасто	Повышение концентрации билирубина
	Редко*	Повышение концентрации сывороточного креатинина
Инфекции и инвазии	Очень часто	Присоединение вторичных инфекций (в единичных случаях – с летальным исходом)
	Нечасто	Септический шок
	Редко*	Пневмония, сепсис, перитонит
	Частота неизвестна*	Синдром лизиса опухоли

*Примечание: звездочкой отмечены пострегистрационные данные о нежелательных реакциях.

Описание отдельных нежелательных реакций

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/мл^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 нежелательные реакции отмечались чаще, чем при монотерапии паклитакселом: сердечная недостаточность, инфекции, озноб, лихорадка, кашель, сыпь, артралгия, тахикардия, диарея, повышение АД, носовое кровотечение, акне, герпетические высыпания, случайные травмы, бессонница, ринит, синусит, реакции в месте введения.

Применение паклитаксела в комбинации с трастузумабом в терапии 2-ой линии (после препаратов антрациклинового ряда) приводило к повышению частоты и тяжести нарушений сердечной деятельности (в редких случаях со смертельным исходом) по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

сравнению с монотерапией паклитакселом. В большинстве случаев нежелательные реакции 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.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке препаратом отмечались угнетение функции костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение

Лечение симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Код АТХ: L01CD01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

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

Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений, или «связок», микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звездчатых скоплений микротрубочек во время митоза.

По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

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 протяжении 3 и 24 часов. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела вариабельны и зависят от дозы и длительности введения: от 13,0-52,7 часов, от 12,2 до 23,8 л/ч/м^2 соответственно.

Распределение

Средний объем распределения составляет от 198 до 688 л/м^2.

При многократных курсах лечения кумуляции паклитаксела не отмечено.

Биотрансформация

Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89%. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени выявлено, что паклитаксел метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C8 до 6-альфа-гидроксипаклитаксела и изофермента CYP3A4 до 3-парагидроксипаклитаксела и 6-альфа, 3-парадигидроксипаклитаксела.

Элиминация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

введенной радиоактивности выводилось в неизменном виде, остальную часть составляли метаболиты, главным образом, 6-альфагидроксипаклитаксел.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Макрогола глицерилрицинолеат

Лимонная кислота безводная

Этанол абсолютный

6.2. Несовместимость

При приготовлении, хранении и введении препарата Паклитаксел-Тева следует использовать оборудование, которое не содержит деталей из пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ).

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл, 16,7 мл, 25 мл и 50 мл препарата в стеклянные флаконы с пробками из резины бромбутиловой, алюминиевыми колпачками и защитной крышкой из цветного полипропилена. Флаконы покрыты прозрачной пленкой из ПВХ или ОПС.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

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

Приготовление раствора для инфузий

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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