ЛП-№(009743)-(РГ-RU) от 14.04.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Интаксел, 6 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: паклитаксел
Каждый мл концентрата содержит 6 мг паклитаксела.
Каждый флакон объемом 5 мл содержит 30 мг паклитаксела.
Каждый флакон объемом 16,7 мл содержит 100,2 мг паклитаксела.
Каждый флакон объемом 25 мл содержит 150 мг паклитаксела.
Каждый флакон объемом 43,4 мл содержит 260,4 мг паклитаксела.
Каждый флакон объемом 50 мл содержит 300 мг паклитаксела.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: макрогола глицерилрицинолеат (касторовое масло полиоксиэтилированное) (см. разделы 4.3, 4.4 и 6.2), безводный этанол (см. раздел 4.4).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Прозрачный, от бесцветного до слегка желтоватого цвета, вязкий раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Интаксел показан к применению у взрослых с 18 лет.
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 с метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

отсутствии 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 с 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 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 СПИДом

- Терапия 2-ой линии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата Интаксел 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:

- 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата Интаксел или
- 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30–60 минут до введения препарата Интаксел, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30–60 минут до введения препарата Интаксел.

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Интаксел назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов — 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов менее 500/мкл в течение более чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом Интаксел следует снизить дозу на 20% (на 25% у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

Режим дозирования

Рак яичников

Терапия первой линии
- 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Интаксел вводится в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии.
Всего рекомендуется проведение 4 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 препарата Интаксел в виде 3-часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, при хорошей переносимости трастузумаба — сразу же после введения последующих доз трастузумаба.
  - с доксорубицином: через 24 часа после введения доксорубицина — 220 мг/м^2 препарата Интаксел 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 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
175–225 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

Терапия второй линии
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 СПИДа, рекомендуются следующие меры:
- снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг;
- применение препарата Интаксел 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 препарата Интаксел на 25% при последующих курсах терапии;
- при необходимости — назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Интаксел.

Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

Таблица 1: Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени

Степень печеночной недостаточности			Доза** препарата Интаксел
Активность «печеночных» трансаминаз		Концентрация* билирубина в сыворотке крови	
24-часовая инфузия			
<2×ВГН	и	≤1,5 мг/дл	135 мг/м^2
2 – <10×ВГН	и	≤1,5 мг/дл	100 мг/м^2
<10×ВГН	и	1,6–7,5 мг/дл	50 мг/м^2
≥10×ВГН	или	>7,5 мг/дл	Не рекомендуется
3-часовая инфузия			
<10×ВГН	и	≤1,25×ВГН	175 мг/м^2
<10×ВГН	и	1,26–2,0×ВГН	135 мг/м^2
<10×ВГН	и	2,01–5,0×ВГН	90 мг/м^2
≥10×ВГН	или	>5,0×ВГН	Не рекомендуется

* различия в концентрации билирубина между 3- и 24-часовой инфузией обусловлены различиями в дизайне клинических исследований.

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

ВГН — верхняя граница нормы.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Интаксел у детей на данный момент не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно в виде 3-часовой или 24-часовой инфузии.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению/растворению 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, особенно к макрогола глицерилрицинолеату (касторовому маслу полиоксиэтилированному);
- Исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом;
- Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- тромбоцитопения (менее 100000/мкл),
- печеночная недостаточность,
- острые инфекционные заболевания (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес),
- тяжелое течение ишемической болезни сердца,
- инфаркт миокарда (в анамнезе),
- аритмии.

Особые указания

Перед введением препарата Интаксел больным должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H_1- и H_2 -гистаминовых рецепторов. Если препарат Интаксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить препарат Интаксел, а затем цисплатин.

Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности

Менее чем у 1% пациентов, несмотря на проведённую 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 наблюдалось 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 препарата Интаксел следует немедленно прекратить и при необходимости назначить симптоматическое лечение; в таких случаях нельзя назначать повторные курсы лечения препаратом.

Реакции в месте введения

Во время внутривенного введения паклитаксела наблюдались следующие обычно легкие реакции в месте введения: отек, боль в месте введения, эритема, чувствительность в месте введения, уплотнение в месте введения, кровоизлияния, которые могут привести к развитию воспаления подкожной жировой клетчатки. 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.

Миелосупрессия

Подавление функции костного мозга (главным образом нейтропения) зависит от дозы и схемы применения паклитаксела и является основной токсической реакцией, ограничивающей дозу препарата. При введении цисплатина в дозе 75 мг/м^2 и паклитаксела

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой инфузии в клиническом исследовании III фазы у пациенток с раком яичников тяжелая нейротоксичность и тяжелая нейтропения (число нейтрофилов <500/мкл) отмечались 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 лучевой терапией в анамнезе нейтропения развивалась реже и в более легкой степени и не усугублялась по мере накопления препарата в организме. В клиническом исследовании у пациенток с раком яичников риск возникновения нейтропении 4-й степени и фебрильной нейтропении при применении комбинации паклитаксел + цисплатин был выше, чем в контрольной группе, получавшей комбинацию цисплатина и циклофосфамида.

Инфекционные осложнения, включая сепсис, пневмонию и перитонит, наблюдались очень часто и иногда заканчивались смертельным исходом. Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые инфекционные осложнения. У пациентов с иммуносупрессией, пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с саркомой Капоши. обусловленной СПИДом, была отмечена по меньшей мере одна оппортунистическая инфекция.

Пациентам, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения, следует проводить поддерживающую терапию, включающую Г-КСФ.

Снижение числа тромбоцитов ниже 100 000/мкл отмечалось по меньшей мере один раз за все время терапии паклитакселом, иногда содержание тромбоцитов было ниже 50 000/мкл. Отмечены также случаи кровотечений, большинство из которых были локальными, и частота их возникновения не связывалась с дозой паклитаксела и схемой введения.

При применении препарата Интаксел 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 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения препаратом Интаксел, 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 артериального давления (АД) и брадикардия, наблюдающиеся во время введения паклитаксела, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение артериального давления (АД) и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3 часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений реполяризации, синусовой тахикардии, синусовой брадикардии и экстрасистол. В тяжелых случаях лечение препаратом Интаксел следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Интаксел используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

При лечении паклитакселом отмечались **случаи тяжелых нарушений проводимости**. При обнаружении нарушений проводимости пациентам следует назначить соответствующую терапию под контролем ЭКГ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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 паклитаксела и чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-часовой.
У пациентов, применяющих паклитаксел в виде монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, наблюдались редкие случаи нейтропенического энтероколита (тифлита) даже при назначении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью представляют собой группу риска, связанной с токсичностью побочных эффектов, особенно миелосупрессии III–IV степени. Следует установить тщательный контроль за состоянием пациента и при необходимости рассмотреть вопрос о корректировке дозы препарата.

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

Прочее

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Вспомогательные вещества (безводный этанол, макрогола глицерилрицинолеат (касторовое масло полиоксиэтилированное))

Безводный этанол
Данный лекарственный препарат содержит этанол (безводный этанол) 393 мг в 1 мл препарата.
Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, 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 (касторовое масло полиоксиэтилированное)
Может вызывать тяжелые аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

С цисплатином

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

С доксорубицином

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.

С субстратами, индукторами и ингибиторами CYP2C8 и CYP3A4

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании препарата Интаксел 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.

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 препарата Интаксел, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом и в течение 6 месяцев после окончания терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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 Интаксел содержит этанол, поэтому в период лечения следует воздерживаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами.
Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата Интаксел может также оказывать негативное воздействие на способность к концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, 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, чаще, чем обычно, отмечаются и тяжелее протекают инфекции (в том числе оппортунистические), угнетение кроветворения, фебрильная нейтропения.
Частота и выраженность нежелательных реакций носят дозозависимый характер.

Резюме нежелательных реакций

Монотерапия
По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).
Примечание: звездочкой отмечены пострегистрационные данные о нежелательных реакциях.

Инфекции и инвазии
очень часто: инфекции (в основном верхних дыхательных и мочевыводящих путей), в т. ч. фатальные;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

нечасто: септический шок;
редко*: сепсис, перитонит, пневмония.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
очень часто: миелосупрессия, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, кровотечение;
редко*: фебрильная нейтропения;
очень редко*: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром;
частота неизвестна: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (часто в сочетании с сепсисом и полиорганной недостаточностью).
Нарушения со стороны иммунной системы
очень часто: реакции гиперчувствительности легкой степени тяжести (преимущественно покраснение кожи и сыпь);
нечасто: серьезные реакции гиперчувствительности, требующие дополнительного лечения (снижение/повышение артериального давления (АД), ангионевротический отек, респираторный дистресс синдром, генерализованная крапивница, озноб, боль в спине, в груди, животе, конечностях, тахикардия, обильное потоотделение);
редко*: анафилактические реакции (в том числе с летальным исходом);
очень редко*: анафилактический шок.
Нарушения метаболизма и питания
очень редко*: анорексия;
частота неизвестна*: синдром лизиса опухоли.
Психические нарушения
очень редко*: спутанность сознания.
Нарушения со стороны нервной системы
очень часто: нейротоксические эффекты (преимущественно периферическая нейропатия)[#];
редко*[#]: моторная нейропатия (умеренно выраженная слабость дистальных мышц, трудность при выполнении точных движений);
очень редко*: вегетативная нейропатия (проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией)[#], эпилептические припадки типа «grand mal», судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.
[#] Данные нежелательные реакции могут сохраняться в течение более 6 месяцев после прекращения применения паклитаксела.
Нарушения со стороны органа зрения
очень редко*: поражение зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома), особенно при превышении рекомендуемых доз;
частота неизвестна*: макулярный отек, фотопсия, отложения в стекловидном теле.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта
очень редко*: потеря слуха, шум в ушах, вертиго, ототоксичность.
Нарушения со стороны сердца
очень часто: изменения на ЭКГ;
часто: брадикардия;
нечасто: инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада и обморок, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией;
редко: сердечная недостаточность;
очень редко*: фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны сосудов
очень часто: снижение АД;
нечасто: тромбоз, тромбофлебит, повышение АД;
очень редко*: шок;
частота неизвестна*: флебит.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
редко*: дыхательная недостаточность, эмболия легочной артерии, фиброз легких, интерстициальная пневмония, одышка, плевральный выпот;
очень редко*: кашель.
Желудочно-кишечные нарушения
очень часто: тошнота, рвота, диарея, воспаление слизистых оболочек;
редко*: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит;
очень редко*: мезентериальный тромбоз, псевдомембранозный колит, нейтропенический колит, запор, эзофагит, асцит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
очень редко*: некроз печени, печеночная энцефалопатия (имеются единичные сообщения о летальном исходе вследствие развития перечисленных осложнений).
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
очень часто: алопеция (алопеция возникала у 87 % пациентов и развивалась стремительно. У большинства пациентов с признаками развития алопеции следует ожидать потери более 50 % волос);
часто: незначительные преходящие изменения ногтей и кожи (нарушение пигментации, обесцвечивание ногтевого ложа);
редко*: кожный зуд, сыпь, эритема, флебит, воспаление подкожной жировой клетчатки, эксфолиация кожи, некроз и фиброз кожи, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии;
очень редко*: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (пациентам, получающим терапию препаратом, следует избегать прямого попадания солнечного света, пользоваться солнцезащитными средствами, в том числе на руках и ногах);
частота неизвестна*: склеродермия, кожная красная волчанка, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии*.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани
очень часто: артралгия, миалгия;
частота неизвестна*: системная красная волчанка.
Общие нарушения и реакции в месте введения
часто: реакции в месте введения (локализованный отек, боль, эритема, индурация кожи в месте инъекции). В случае экстравазации паклитаксела возможно развитие фиброза и некроза кожи, воспаления подкожной клетчатки;
редко*: лихорадка, дегидратация, астения, отек, слабость.
Лабораторные и инструментальные данные
часто: выраженное увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови;
нечасто: повышение концентрации билирубина в плазме крови;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

редко*: повышение концентрации креатинина в плазме крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Комбинированная терапия

Паклитаксел в сочетании с цисплатином в первой линии химиотерапии рака яичников

Частота и степень тяжести нейротоксичности, артралгии/миалгии и гиперчувствительности была несколько выше по сравнению с терапией циклофосфамидом и цисплатином. При этом проявления миелосупрессии отмечаются реже и менее выражены при введении паклитаксела в течение 3 ч с последующим введением цисплатина по сравнению с химиотерапией циклофосфамидом с последующим введением цисплатина.

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

Паклитаксел в сочетании с доксорубицином в химиотерапии 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 левого желудочка и недостаточность функции желудочков. В редких случаях отмечался инфаркт миокарда.

Частота и тяжесть нейтропении, анемии, нейропатии, артралгии/миалгии, астении, лихорадки и диареи была выше на фоне терапии паклитакселом в дозе 220 мг/м^2 в сочетании с доксорубицином в дозе 50 мг/м^2 по сравнению со стандартной химиотерапией по схеме FAC (фторурацил 500 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2). Кроме того, чаще наблюдается развитие систолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса ≥20 % (15 % по сравнению с 10 % на фоне FAC). Развитие сердечной недостаточности отмечалось менее чем у 1 % пациентов в обеих группах. При этом развитие тошноты и рвоты на фоне паклитаксела в сочетании с доксорубицином отмечалось реже, вероятно, вследствие профилактического назначения глюкокортикостероидов с целью предупреждения развития реакций гиперчувствительности к паклитакселу.

Паклитаксел в сочетании с трастузумабом в терапии рака молочной железы

По сравнению с монотерапией паклитакселом чаще отмечается развитие сердечной недостаточности, инфекционных осложнений, озноба, лихорадки, кашля, сыпи, артралгии, тахикардии, диареи, повышения артериального давления (АД), носовых кровотечений, акне, инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, случайных травм, бессонницы, ринита, синусита и реакций в месте введения. Отчасти повышение частоты развития нежелательных явлений может быть объяснено увеличением числа курсов и длительности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией паклитакселом. Развитие тяжелых нежелательных явлений наблюдалось с одинаковой частотой.

Применение паклитаксела в комбинации с трастузумабом для терапии второй 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 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сравнению с монотерапией паклитакселом. В большинстве случаев нежелательные реакции были обратимы после назначения соответствующего лечения.

Паклитаксел в сочетании с лучевой терапией

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»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение

Симптоматическое. 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
Паклитаксел является противоопухолевым препаратом, получаемым биосинтетическим путем.
Механизм действия связан со 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. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений, или «связок», микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звезд микротрубочек во время митоза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

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 ч. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела вариабельны и зависят от дозы и длительности введения: от 13,0 до 52,7 ч, от 12,2 до 23,8 л/ч/м^2 соответственно. Средний объем распределения составляет от 198 до 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 3-пара-гидроксипаклитаксела и 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-часовой инфузии радиоактивного паклитаксела в дозах 225–250 мг/м^2 в течение 120 ч 14% радиоактивности было выведено почками, 71% — кишечником; 5% введенной радиоактивности выводилось кишечником в неизменном виде, остальную часть составляли метаболиты, главным образом, 6-альфагидроксипаклитаксел.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Макрогола глицерилрицинолеат (касторовое масло полиоксиэтилированное)
Безводный этанол

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.
Касторовое масло полиоксиэтилированное, входящее в состав препарата, может вызвать экстракцию ди-(2-гексил)фталата (ДЭГП) из пластифицированных поливинилхлоридных (ПВХ) контейнеров, причем степень вымывания ДЭГП увеличивается при увеличении концентрации раствора и времени. Препарат не должен контактировать с контейнерами или медицинскими изделиями из ПВХ (см. раздел 6.6).

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон
2 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Приготовленный раствор

27 часов при хранении при комнатной температуре (около 25°C) и комнатном освещении (с учетом времени инфузии).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.
Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл.
По 5 мл, 16,7 мл, 25 мл, 43,4 мл и 50 мл во флаконы из прозрачного стекла, тип I (USP), закрытые резиновой пробкой из хлорбутилкаучука под обкатку алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой flip-off. По одному флакону на пластиковой подложке или без нее, покрытому пленкой или без нее, помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

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

При использовании препарата должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При работе с препаратом необходимо соблюдать осторожность, пользоваться перчатками и избегать попадания препарата на кожу или слизистые оболочки, которые в таких случаях необходимо тщательно промыть мылом и водой, либо (глаза) большим количеством воды.
При приготовлении, хранении и введении препарата Интаксел 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 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 (размер пор не более 0,22 мкм).
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия
Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ/ Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse, 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Germany

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.04.2025 № 9491
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Фрезениус Каби»
125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 37, корпус 9, ЭТ.3, ПОМ. XXIV, КОМ. 15
т. +7 495 988-45-78
Электронная почта: drugsafety-ru@fresenius-kabi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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