ЛП-№(010313)-(РГ-RU) от 26.05.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Паклитаксел, 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 с 5 мл препарата содержит 30 мг паклитаксела.

Каждый флакон с 7 мл препарата содержит 42 мг паклитаксела.

Каждый флакон с 16 мл препарата содержит 96 мг паклитаксела.

Каждый флакон с 50 мл препарата содержит 300 мг паклитаксела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: макрогола глицерилрицинолеат (масло касторовое полиоксиэтилированное) (см. разделы 4.3 и 4.4), 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 светло-желтого цвета вязкий раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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 больных с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 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.
- Терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или с 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 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.

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

Терапия препаратом Паклитаксел может проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

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 Паклитаксел или

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

Режим дозирования

Рак яичников

Терапия первой линии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Рак молочной железы

Адъювантная терапия проводится после стандартного комбинированного лечения. Препарат 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: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.
– комбинированная терапия:
  - с трастузумабом: на следующий день после введения трастузумаба - 175 мг/м^2 препарата Паклитаксел 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 – 220 мг/м^2 препарата Паклитаксел в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Терапия второй линии

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

Немелкоклеточный рак легкого

Комбинированная терапия:

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

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

Терапия второй линии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 135 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3-х часов, инфузии 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 Паклитаксел только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл, тромбоцитов – 75000/мкл;
  - при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) или тяжелой периферической нейропатии – уменьшение дозы препарата Паклитаксел на 25 % при последующих курсах терапии;
  - при необходимости – назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Последующие дозы

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Паклитаксел 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 составляло менее 500/мкл в течение более, чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом Паклитаксел следует снизить дозу на 20 % (на 25 % у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

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			
Активность печеночных трансаминаз		Концентрация билирубина в сыворотке крови[a]	Доза препарата Паклитаксел[b]
24-часовая инфузия			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

<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

[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.

Способ применения

Препарат 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 приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к паклитакселу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, особенно к макрогола глицерилрицинолеату (полиоксиэтилированному касторовому маслу).
- 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 СПИДом.
- Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– Детский возраст до 18 лет (нет достаточных данных по безопасности и эффективности препарата).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Общие указания

Паклитаксел следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением паклитаксела пациентам должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H_1 и H_2-гистаминовых рецепторов (см. раздел 4.2). 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 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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 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 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 пациентам 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 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 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.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 нежелательных реакций, особенно миелосупрессией 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.

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

Препарат содержит этанол (0,497 мл в 1 мл препарата). Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам 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.

Препарат Паклитаксел содержит макрогола глицерилрицинолеат (масло касторовое полиоксиэтилированное), который может вызывать тяжелые аллергические реакции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цисплатин

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 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 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 изоэнзимов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при применении паклитаксела 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.

Результаты исследований фармакокинетики паклитаксела у пациентов 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (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.

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 содержит этанол (см. раздел 4.4), кроме того, на фоне применения препарата возможно проявление таких нежелательных реакций, как головная боль, головокружение (см. раздел 4.8), поэтому после применения препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения потенциально опасных видов деятельности.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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;

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лабораторные и инструментальные данные

часто: выраженное увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови;

нечасто: повышение концентрации билирубина в плазме крови;

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 РМЖ

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 недостаточности, уменьшение фракции выброса из 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

профилактического назначения глюкокортикостероидов с целью предупреждения развития реакций гиперчувствительности к паклитакселу.

Паклитаксел в сочетании с трастузумабом в терапии РМЖ

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 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 (Росздравнадзор)

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/

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9. Передозировка

Симптомы

Угнетение функции 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).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Средний объем распределения составляет от 198 - 688 л/м^2. При многократных 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 (Кремофор®EL)

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)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 ºС в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

По 5, 16,7 или 50 мл препарата в прозрачный стеклянный флакон типа I, укупоренный резиновой пробкой, обжатый алюминиево-пластиковым колпачком типа «флип-офф». По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

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

Меры предосторожности

Препарат Паклитаксел является цитотоксическим веществом, при работе с которым 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.

Правила приготовления раствора для инфузий

При приготовлении, хранении, введении препарата Паклитаксел следует пользоваться оборудованием, которое не содержит поливинилхлорида (ПФХ): 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, причем после фильтрования опалесценция сохраняется.

При введении препарата следует использовать систему с мембранным фильтром (размер пор – не более 0,22 мкм).

Если невскрытые флаконы помещаются в холодильник, может образоваться осадок, который вновь растворяется при незначительном перемешивании (или без перемешивания) по достижении комнатной температуры. Качество продукта при этом не ухудшается. Если раствор остается мутным, или если отмечается наличие нерастворимого осадка, флакон следует уничтожить.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12849
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6 стр. 5

тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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