ЛП-№(006314)-(РГ-RU) от 23.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Паклитаксел-АМЕДАРТ, 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 100,2 мг паклитаксела.

Каждый флакон 17 мл содержит 102 мг паклитаксела.

Каждый флакон 20 мл содержит 120 мг паклитаксела.

Каждый флакон 23,3 мл содержит 139,8 мг паклитаксела.

Каждый флакон 25 мл содержит 150 мг паклитаксела.

Каждый флакон 35 мл содержит 210 мг паклитаксела.

Каждый флакон 41,7 мл содержит 250,2 мг паклитаксела.

Каждый флакон 43,4 мл содержит 260,4 мг паклитаксела.

Каждый флакон 46 мл содержит 276 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).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий**.**

Прозрачный, бесцветный или светло-желтый вязкий раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Паклитаксел- АМЕДАРТ показан к применению у взрослых.

- Рак яичников

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

– Терапия 2-ой линии у пациентов с метастатическим раком яичников после стандартной терапии, не приводящей к положительному результату.

- Рак молочной железы

– Адъювантная терапия у больных 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 показаний для их применения;

– Терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при отсутствии показаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимическими повреждениями 2+ или 3+ уровнем экспрессии HER-2;

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

- Немелкоклеточный рак легкого

– 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 у больных СПИДом

– Терапия 2-ой линии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами 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-АМЕДАРТ

или

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Режим дозирования

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Паклитаксел-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ 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: 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

Адъювантная терапия проводится после стандартного комбинированного лечения.

Препарат Паклитаксел-АМЕДАРТ вводится в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 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 первой дозы трастузумаба – 175 мг/м^2 препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Терапия второй линии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

– 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 внутривенной инфузии каждые 3 недели.

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

Терапия второй линии

– 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 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-АМЕДАРТ только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл крови, тромбоцитов – 75000/мкл;
- при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) при тяжелой периферической нейропатии – уменьшение дозы препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ на 25 % при последующих курсах терапии;
- при необходимости – назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению препарата у лиц пожилого возраста.

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.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью и связанным с нею повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессии III-IV) рекомендуется коррекция дозы препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ.

Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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-АМЕДАРТ [b]**
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

[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

Дети

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

Способ применения

Внутривенно.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

4.3. Противопоказания

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

• Исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями;

• Исходное (или зарегистрированное в процессе лечения) содержание нейтрофилов менее 1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши у больных СПИДом;

• Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши у больных СПИДом;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

• Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши;

• Беременность и период грудного вскармливания (см раздел 4.6);

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препарата. Препарат Паклитаксел-АМЕДАРТ следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ больным должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H_1- и H_2 - гистаминовых рецепторов. Если препарат Паклитаксел-АМЕДАРТ используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить препарат Паклитаксел-АМЕДАРТ, 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, повышение потоотделения, повышение артериального давления (АД).

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ 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 препаратом Паклитаксел-АМЕДАРТ, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Снижение артериального давления (АД) и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений реполяризации, таких, как синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В тяжелых случаях, лечение препаратам Паклитаксел-АМЕДАРТ следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Паклитаксел-АМЕДАРТ используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Случаи *тяжелых нарушений сердечной проводимости* были отмечены 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 препаратом Паклитаксел-АМЕДАРТ 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 препаратом Паклитаксел-АМЕДАРТ. 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 Паклитаксел-АМЕДАРТ.

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 препарат Паклитаксел-АМЕДАРТ.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

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

Редкие случаи нейтропенического энтероколита (тифлита) несмотря на совместное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора наблюдались у пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

применяющих паклитаксел в виде монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Печеночная недостаточность

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

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

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

Вакцинация

При совместном применении препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ 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 препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ. 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

Этанол

Данный препарат содержит вспомогательное вещество этанол в количестве 396 мг в 1 мл препарата. Этанол 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цисплатин

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

Доксорубицин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При применении препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ 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 препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ перед введением доксорубицина, а также при проведении более длительной инфузии, чем рекомендовано.

Субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ 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 летальной системной вакцинной болезни возможен при совместном применении с живыми вакцинами. Применение живых вакцин у пациентов с иммуносупрессией не рекомендовано.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Принимая во внимание возможный мутагенный эффект от применения препарата Паклитаксел-АМЕДАРТ, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом Паклитаксел-АМЕДАРТ и в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Беременность

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

Лактация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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-АМЕДАРТ содержит этанол (396 мг в 1 мл), кроме того, на фоне применения препарата возможно проявление таких нежелательных реакций, как головная боль, головокружение, сонливость, поэтому после применения препарата следует воздержаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности. Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата также может снижать способность к концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Таблица № 2. Нежелательные реакции при монотерапии

Инфекции и инвазии	
Очень часто	присоединение вторичных инфекций
Нечасто	септический шок
Редко	пневмония; сепсис
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*
Нарушения со стороны иммунной системы	
Очень часто	незначительные реакции повышенной чувствительности, в основном проявляющиеся в виде гиперемии («приливов» крови) и кожной сыпи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нечасто	выраженные реакции повышенной чувствительности, требующие лечения (например, снижение АД, ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб)
Редко	анафилактические реакции (в том числе с летальным исходом)*
Очень редко	анафилактический шок*
Нарушения метаболизма и питания	
Редко	обезвоживание
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
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень редко	обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома или глазная мигрень)*; фотопсия; деструкция стекловидного тела глаза*
Частота неизвестна	макулярный отек
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Очень редко	потеря слуха*; шум в ушах*; вертиго* (вестибулярное головокружение); 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
Очень редко	фибрилляция предсердий*; суправентрикулярная тахикардия*
Нарушения со стороны сосудов	
Очень часто	снижение АД
Нечасто	тромбоз; тромбофлебит; повышение АД
Очень редко	шок*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Редко	отдышка*; плевральный выпот*; дыхательная недостаточность*; интерстициальная пневмония*; фиброз легких; эмболия легочной артерии*
Очень редко	кашель*
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	тошнота; рвота; диарея; мукозит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Редко	кишечная непроходимость*; перфорация кишечника*; ишемический колит*; панкреатит*
Очень редко	тромбоз брыжеечной артерии*; псевдомембранозный 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 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*; токсический эпидермальный некролиз*; многоформная экссудативная эритема*; эксфолиативный дерматит*; крапивница*; онихолизис*
Частота неизвестна	склеродермия*; кожная красная волчанка*
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	локализованный отек; боль; эритема; индурация
Редко	астения; общее недомогание; повышение температуры тела; периферические отеки*
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы
Нечасто	повышение концентрации билирубина
Редко	повышение концентрации сывороточного креатинина*
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Частота неизвестна	синдром лизиса опухоли*

***** Пострегистрационные данные о побочных эффектах

Описание отдельных нежелательных реакций

Побочные эффекты при комбинированной терапии

Паклитаксел + цисплатин при терапии 1-ой линии рака яичников

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Паклитаксел + трастузумаб при терапии рака молочной железы

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

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

Паклитаксел + доксорубицин при терапии рака молочной железы

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

Паклитаксел + лучевая терапия

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1 Телефон: +7 (800) 550-99-03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

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.

Код АТХ: L01CD01

Препарат Паклитаксел-АМЕДАРТ является противоопухолевым препаратом растительного происхождения, получаемым полусинтетическим путем из растения *Taxus Baccata*.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет на данный момент не установлена.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Распределение

Средний объем распределения составляет от 198 – 688 л/м2. При множественных курсах лечения кумуляция паклитаксела не отмечена.

Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89 %.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Макрогола глицерилрицинолеат

Лимонная кислота

Этанол абсолютный

6.2. Несовместимость

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Готовый раствор

Приготовленные растворы стабильны в течение не более 24 часов (включая время подготовки и вливания) при комнатной температуре (не выше 25ºС), однако все же рекомендуется использовать их немедленно. Разбавленные растворы не следует помещать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

в холодильник ввиду возможности образования преципитатов. 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 (см раздел 6.6).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл, 16,7 мл, 17 мл, 20 мл, 23,3 мл, 25 мл, 35 мл, 41,7 мл, 43,4 мл, 46 мл или 50 мл во флакон из бесцветного стекла (Тип I), укупоренные резиновыми пробками с фторполимерным покрытием и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Меры предосторожности

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

Препарат нельзя замораживать, поскольку при этом в нем может образовываться осадок. Такой осадок обычно растворяется при нагреве флакона до комнатной температуры (25 ºС). Если же раствор в ранее замороженном флаконе остается мутным или в нем присутствует нерастворимый осадок, препарат применять нельзя, такой флакон должен быть уничтожен. Следует избегать случайного внутриартериального введения паклитаксела, так как в исследованиях на животных было показано, что в этих случаях возможно развитие тяжелых реакций со стороны перфузируемых тканей.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

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

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

Для снижения риска образования осадка раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после разведения и избегать чрезмерной тряски, вибраций и взбалтывания.

Инфузионная система должна быть тщательно промыта перед использованием. В процессе введения необходимо регулярно контролировать внешний вид раствора и, при обнаружении осадка, прекращать инфузию.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14820
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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