

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Паклитаксел, концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/5 мл, 100 мг/16,7 мл.

Международное непатентованное наименование: Paclitaxel.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующим веществом препарата ПАКЛИТАКСЕЛ является паклитаксел полусинтетический. Каждый флакон содержит 30 мг или 100 мг паклитаксела полусинтетического.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать: этанол безводный фармакопейный, макроглицерина рицинолеат.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий
Маслянистая прозрачная бесцветная или желтоватая жидкость

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Рак яичника

Как препарат первой линии для лечения рака яичника паклитаксел в комбинации с цисплатином показан для лечения пациентов с распространенной формой заболевания или остаточной опухолью (> 1 см) после лапаротомии.

Как препарат второй линии для лечения метастатического рака яичника, если стандартная терапия препаратами платины оказалась неэффективной.

Рак молочной железы

В рамках адъювантной терапии паклитаксел показан для лечения пациентов, страдающих раком молочной железы с поражением лимфатических узлов после стандартной терапии антрациклинами и циклофосфамидом. Адъювантную терапию паклитакселем следует рассматривать как альтернативу продолжению терапии антрациклинами и циклофосфамидом.

Паклитаксел показан для начального лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы или в комбинации с препаратом антрациклинового ряда у пациентов, которым не противопоказана терапия антрациклинами, или в комбинации с трастузумабом у пациентов с избыточной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER-2) 3+ уровня, что подтверждено данными иммуногистохимического исследования, которым не показано применение препарата антрациклинового ряда (см. разделы 4.4 и 5.1).

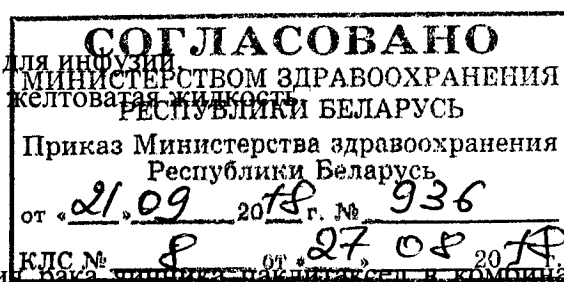
Монотерапия паклитакселем показана для лечения метастатического рака молочной железы у пациентов, не имевших достаточного ответа на стандартное лечение антрациклинами, и пациентов, для которых терапия антрациклинами противопоказана.

Немелкоклеточный рак легких

Паклитаксел в комбинации с цисплатином показан для лечения немелкоклеточного рака легких у пациентов, для которых невозможно проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии.

Саркома Капоши у больных СПИДом

Паклитаксел показан для лечения пациентов с распространенной саркомой Капоши, связанной со СПИДом, в случае неэффективности предшествующего применения липосомальной формы антрациклинов.



4.2 Режим дозирования и способ применения

4.2.1 Режим дозирования

Для предупреждения тяжелых реакций гиперчувствительности перед введением паклитаксела всем пациентам нужно проводить премедикацию с применением кортикостероидов, антигистаминных препаратов и антагонистов H_2 -рецепторов. Такая премедикация может состоять из:

Препарат	Доза	Время введения
Дексаметазон	20 мг перорально* или внутривенно	перорально приблизительно за 12 и 6 часов или внутривенно за 30-60 мин до введения паклитаксела
Дифенгидрамин**	50 мг внутривенно	за 30-60 минут до введения паклитаксела
Циметидин или Ранитидин	300 мг внутривенно 50 мг внутривенно	за 30-60 минут до введения паклитаксела

* 8-20 мг для пациентов с саркомой Капоши.

** или эквивалентные антигистамины, например, хлорфенирамин 10 мг или клемастин 2 мг, вводимые за 30-60 минут до введения паклитаксела.

Дозы паклитаксела необходимо вводить с учетом индивидуальной переносимости. Последующие дозы паклитаксела не следует вводить, пока число нейтрофилов не будет составлять $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с саркомой Капоши), а число тромбоцитов – $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с саркомой Капоши).

Пациентам, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения (число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 7 дней и более) или тяжелая периферическая нейропатия, в следующих курсах лечения дозу следует снизить на 20% (на 25% для пациентов с саркомой Капоши) (см. раздел 4.4).

Рак яичника

Терапия первой линии по поводу рака яичника

Для лечения паклитакселом рекомендуется применять две различные схемы дозирования. 175 мг/м² паклитаксела вводят путем внутривенной инфузии в течение 3 часов с последующим введением 75 мг/м² цисплатина, терапию повторяют с интервалом в 3 недели, или 135 мг/м² паклитаксела вводят путем внутривенной инфузии в течение 24 часов с последующим введением 75 мг/м² цисплатина, терапию повторяют с интервалом в 3 недели (см. раздел 5.1).

Терапия второй линии по поводу рака яичника

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м², препарат вводят в течение 3 часов с 3-недельным интервалом между курсами.

Рак молочной железы

Адъювантная химиотерапия по поводу рака молочной железы

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м², препарат вводят в течение 3 ч каждые 3 недели четырьмя курсами после терапии антрациклинами и циклофосфамидом.

Химиотерапия первой линии по поводу рака молочной железы

В случае применения в комбинации с доксорубицином (50 мг/м²) паклитаксел следует вводить через 24 часа после введения доксорубицина. Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 220 мг/м², препарат вводят в течение 3 часов с 3-недельным интервалом между курсами (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случае применения в комбинации с трастузумабом рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м², препарат вводят в течение 3 часов с 3-недельным интервалом между курсами (см. раздел 5.1). Инфузию паклитаксела можно начинать на следующий

день после введения первой дозы трастузумаба или сразу после введения последующих доз трастузумаба, если предыдущая доза трастузумаба хорошо переносилась пациентом.

Химиотерапия второй линии по поводу рака молочной железы

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м^2 , препарат вводят в течение 3 часов с 3-недельным интервалом между курсами.

Немелкоклеточный рак легких

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м^2 , препарат вводят в течение 3 часов с последующим введением 80 мг/м^2 цисплатина с 3-недельным интервалом между курсами.

Саркома Капоши у больных СПИДом

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 100 мг/м^2 , препарат вводят путем 3-часовой инфузии каждые 2 недели.

4.2.2 Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Паклитаксел не следует применять для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Имеющиеся данные недостаточны для разработки рекомендаций по корректировке доз для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Данные отсутствуют.

4.2.3 Дети

По причине недостаточного количества данных об эффективности и безопасности, назначение паклитаксела детям до 18 лет не рекомендовано.

4.2.4 Способ применения

Для внутривенного применения.

Перед применением концентрат паклитаксела необходимо развести в соответствии с инструкцией, приведенной в разделе 6.6.

Раствор для инфузий следует вводить через имеющийся в инфузионной системе мембранный фильтр с размером пор $<0,22 \text{ мкм}$. При введении через такую систему заметных потерь активности препарата не наблюдается. При введении паклитаксела путем инфузии возможно выпадение осадка, что чаще всего происходит в конце 24-часовой инфузии. Для уменьшения риска выпадения осадка паклитаксел необходимо применять сразу после разведения, следует не допускать сильного встряхивания или перемешивания раствора. Внешний вид раствора для инфузий нужно постоянно контролировать во время проведения инфузии, в случае выпадения осадка введение препарата следует прекратить.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к паклитакселу или любому из вспомогательных веществ (см. раздел 6.1), особенно к касторовому маслу (см. раздел 4.4).
- Число нейтрофилов в начале лечения $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с саркомой Капоши).
- Беременность и лактация (см. раздел 4.6).
- Сопутствующие тяжелые неконтролируемые инфекции (у пациентов с саркомой Капоши).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Паклитаксел следует вводить только под наблюдением квалифицированного врача-онколога в учреждениях, специализирующихся на применении цитотоксических средств. Существует возможность развития значительных реакций

гиперчувствительности, с учетом этого в наличии должно быть соответствующее реанимационное оборудование.

Учитывая возможность экстравазации, рекомендуется внимательно контролировать состояние места введения препарата относительно возможного появления инфильтрации при введении.

Пациенты должны пройти премедикацию кортикостероидами, антигистаминными препаратами и H₂-антагонистами (см. раздел 4.2).

При комбинированной терапии паклитаксел следует вводить до введения цисплатина (см. раздел 4.5).

Тяжелые реакции гиперчувствительности в виде ангионевротического отека и генерализованной крапивницы, одышки и гипотензии, требующих терапевтического вмешательства, возникали у <1% пациентов, получавших паклитаксел после премедикации. Вероятно, эти реакции опосредованы гистамином. В случае возникновения тяжелых реакций гиперчувствительности инфузию паклитаксела следует немедленно прекратить и начать симптоматическое лечение. Таким пациентам повторно препарат не назначают.

Подавление функции костного мозга (которое проявляется преимущественно нейтропенией) – это дозозамещающее проявление токсичности. Количество форменных элементов крови следует контролировать через короткие промежутки времени. Последующее введение препарата начинают только тогда, когда число нейтрофилов составляет $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с саркомой Капоши), а число тромбоцитов – $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с саркомой Капоши). В ходе клинических исследований большинство пациентов с саркомой Капоши получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Тяжелые нарушения проводимости сердца при монотерапии паклитакселом отмечались редко. В случае развития значительных нарушений проводимости при введении паклитаксела назначают соответствующее лечение, при последующих введениях паклитаксела нужно проводить постоянный мониторинг работы сердца. При терапии паклитакселом могут наблюдаться артериальная гипотензия, артериальная гипертензия и брадикардия, которые обычно не требуют лечения. Рекомендуется проводить регулярный контроль жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии паклитаксела. Тяжелые нарушения работы сердечно-сосудистой системы более часто наблюдались у пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легких, чем у пациентов, страдающих раком молочной железы или раком яичника. В ходе клинического исследования у пациентов со СПИД-обусловленной саркомой Капоши наблюдался частный случай развития сердечной недостаточности, связанный с введением паклитаксела.

В случае применения паклитаксела в комбинации с доксорубицином или трастузумабом для первичного лечения метастатического рака молочной железы особое внимание следует уделять контролю сердечной функции. Перед началом лечения пациенты должны пройти входную оценку работы сердца (анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиограмма и/или радиоизотопное исследование сердца). Мониторинг сердечной функции необходимо проводить на всем протяжении лечения (например, каждые три месяца). Мониторинг может помочь идентифицировать пациентов, у которых развилась сердечная дисфункция. Врач должен провести тщательную оценку введенной кумулятивной дозы ($\text{мг}/\text{м}^2$) препарата антрациклинового ряда при принятии решения относительно частоты оценки желудочковой проводимости. Если в результате мониторинга выявлено снижение сердечной функции, даже асимптоматическое, лечащий врач должен тщательно взвесить клиническую пользу от дальнейшей терапии и потенциальную возможность поражения сердца, в том числе потенциально необратимого поражения. В случае введения последующих доз контроль сердечной функции следует проводить более часто (например, каждые 1-2

цикла). Более подробную информацию см. в общей характеристике лекарственного препарата для трастузумаба или доксорубина.

Хотя периферическая нейропатия (см. раздел 4.8) возникает часто, ее тяжелые формы развиваются редко. В тяжелых случаях рекомендуется снижать дозу паклитаксела на 20% (на 25% у пациентов с саркомой Капоши) во всех последующих курсах. Введение паклитаксела в комбинации с цисплатином путем 3-часовой инфузии пациентам с немелкоклеточным раком легких и пациентам, которые получали терапию первой линии по поводу рака яичника, приводило к росту частоты нейротоксичности по сравнению с пациентами, которые получали только паклитаксел или циклофосфамид с последующим введением цисплатина.

У пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение риска развития токсичности, в частности миелосупрессии III-IV степени. Нет подтверждений увеличения вероятности развития токсичности в результате введения паклитаксела у пациентов с незначительными нарушениями функции печени при введении паклитаксела в виде 3-часовой инфузии. В случае введения паклитаксела в виде более длительной инфузии у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью может повышаться риск развития миелосупрессии. Следует тщательно контролировать состояние пациента по поводу признаков значительной миелосупрессии (см. раздел 4.2). Имеющиеся данные недостаточны для разработки рекомендаций по корректировке доз для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (см. раздел 5.2).

Данные по лечению пациентов с тяжелой формой холестаза в начале лечения отсутствуют. Не следует назначать паклитаксел пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Поскольку паклитаксел содержит этанол, следует учитывать его возможное влияние на центральную нервную систему, взаимодействие с другими препаратами, а также соблюдать осторожность при назначении его пациентам, страдающим заболеваниями печени или эпилепсией. Этанол может оказывать негативное воздействие на пациентов, страдающих алкоголизмом.

Особое внимание необходимо, чтобы не допустить внутриартериальное введение паклитаксела, поскольку в ходе исследований на животных, которые проводили с целью изучения местной переносимости, наблюдались тяжелые тканевые реакции, возникавшие после внутриартериального введения.

Отмечались редкие случаи псевдомембранозного колита, в том числе у пациентов, не получавших одновременного лечения антибиотиками. Эту реакцию следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики случаев тяжелой или персистирующей диареи, возникших во время или сразу после терапии паклитакселом.

Паклитаксел в сочетании с лучевой терапией легких, независимо от хронологического порядка, может способствовать развитию интерстициальной пневмонии.

Редкие случаи тяжелого мукозита отмечались у пациентов с саркомой Капоши. В случае возникновения тяжелых реакций дозу паклитаксела следует снизить на 25%.

Паклитаксел может вызвать онихолиз, учитывая это пациенты, получающие терапию, должны наносить солнцезащитное средство на кисти рук и ступни ног.

Паклитаксел содержит макроголглицерина рицинолеат (касторовое масло), который может вызывать тяжелые аллергические реакции.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Премедикация циметидином не оказывает влияния на клиренс паклитаксела.

Рекомендуемая схема применения предусматривает введение паклитаксела в рамках терапии первой линии рака яичника до введения цисплатина. В случае введения паклитаксела к цисплатину профиль побочных эффектов соответствует профилю,

который отмечался в случае применения только паклитаксела. Когда паклитаксел вводился после цисплатина, пациенты демонстрировали более выраженную миелосупрессию и снижение клиренса паклитаксела примерно на 20%. Пациенты, которые получают паклитаксел и цисплатин, могут иметь более высокий риск развития почечной недостаточности по сравнению с пациентами, получающими монотерапию цисплатином по поводу различных форм гинекологического рака.

У пациентов, страдающих раком молочной железы, получавших паклитаксел как адъювантную терапию после применения препаратов ряда антрациклинов и циклофосфамида, наблюдалось больше случаев нейротоксичности, реакций гиперчувствительности, артралгии/миалгии, анемии, инфекции, лихорадки, тошноты/рвоты и диареи, чем у пациентов, получавших только антрациклины и циклофосфамид. Однако частота возникновения этих явлений совпадала с частотой, отмечавшейся при применении только паклитаксела.

Поскольку выведение доксорубина и его активных метаболитов может замедляться при введении паклитаксела через короткий промежуток времени, паклитаксел, предназначенный для первичного лечения метастатического рака молочной железы, нужно вводить через 24 часа после доксорубина (см. раздел 5.2).

Паклитаксел частично метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 CYP2C8 и CYP3A4. Ввиду отсутствия исследований взаимодействия паклитаксела с ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, такими как кетоконазол и другие имидазольные противогрибковые препараты, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидогрел, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир, следует соблюдать осторожность при совместном применении этих препаратов с паклитакселом, т.к. они могут увеличивать токсичность паклитаксела. Индукторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, такие как рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренц и невирапин, могут снижать эффективность паклитаксела, в связи с чем их одновременное применение не рекомендовано.

Исследования пациентов с саркомой Капоши свидетельствуют о значительном снижении системного клиренса паклитаксела у пациентов, принимавших нелфинавир или ритонавир, однако индинавир не оказывал такого эффекта. Имеющаяся информация о взаимодействии с другими ингибиторами протеазы недостаточна. В этой связи, пациентам, получающим ингибиторы протеазы как сопутствующую терапию, следует применять паклитаксел с осторожностью.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Паклитаксел продемонстрировал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие у кроликов (см. раздел 5.3).

Данные по применению паклитаксела у беременных женщин отсутствуют. Как и в случае с другими цитотоксическими препаратами, паклитаксел может вызывать поражение плода в случае применения препарата беременными. В этой связи, паклитаксел не следует применять во время беременности. Женщинам и мужчинам с детородным потенциалом и/или их половым партнерам следует использовать эффективные средства контрацепции во время терапии паклитакселом и в течение 6 месяцев после ее завершения. В случае наступления беременности пациентке следует немедленно сообщить об этом врачу.

Лактация

Паклитаксел противопоказан к применению в период лактации (см. раздел 4.3). Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко. Во время лечения грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Паклитаксел снижал фертильность крыс (см. раздел 5.3).

Перед началом лечения паклитакселом пациентам мужского пола следует получить консультацию по поводу консервации спермы в связи с риском развития бесплодия.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения паклитакселом необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Необходимо учитывать, что раствор паклитаксела содержит этиловый спирт, а некоторые побочные эффекты могут негативно влиять на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами (см. разделы 4.4 и 6.1).

4.8 Нежелательные реакции

Частота и тяжесть большинства нежелательных реакций не различались у пациентов, получавших паклитаксел по поводу рака яичника, рака молочной железы и немелкоклеточного рака легких. Данные о нежелательных реакциях, возникающих у пациентов с саркомой Капоши, приведены в конце раздела ввиду особенностей этой популяции.

Токсический эффект паклитаксела не зависит от возраста.

Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией является подавление функции костного мозга. Тяжелая нейтропения ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с лихорадкой, наблюдалась у 28% пациентов. У 1% пациентов тяжелая нейтропения сохранялась в течение ≥ 7 дней. Тромбоцитопения наблюдалась у 11% пациентов. У 3% пациентов количество тромбоцитов снижалось до $<50 \times 10^9/\text{л}$ как минимум один раз за время наблюдения. Анемия отмечена у 64% пациентов, тяжелая анемия (гемоглобин <5 ммоль/л) – у 6%. Частота и тяжесть анемии определяется уровнем гемоглобина до начала лечения.

Отмечены случаи синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, зачастую сопряженные с сепсисом и полиорганной недостаточностью.

У пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого или раком яичника, нейротоксичность паклитаксела, в частности периферическая нейропатия, проявлялась чаще и была более выраженной при 3-часовой инфузии $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ паклитаксела в комбинации с цисплатином (нейротоксичность у 85%, тяжелая – у 15%), чем при 24-часовой инфузии $135 \text{ мг}/\text{м}^2$ (периферическая нейропатия у 25%, тяжелая – у 3%). Периферическая нейропатия может возникать во время первого курса терапии, и ее выраженность может расти по мере увеличения полученной дозы паклитаксела. В нескольких случаях периферическая нейропатия явилась причиной отмены терапии. Симптомы нарушения чувствительности исчезали или становились менее выраженными через несколько месяцев после завершения лечения. Нейропатия, вызванная проведенной ранее терапией, не является противопоказанием для лечения паклитакселом.

Артралгия или миалгия отмечена у 60% пациентов, тяжелая – у 13%.

Тяжелые реакции гиперчувствительности с возможным летальным исходом (требующая терапевтического вмешательства гипотензия, ангионевротический отек, нарушение дыхания, требующее бронхолитической терапии, генерализованная крапивница) отмечены у 2 пациентов ($<1\%$). У 34% пациентов наблюдались реакции гиперчувствительности умеренной степени тяжести, в основном представленные зудом и покраснением, которые не требовали лечения и не приводили к отмене терапии паклитакселом.

При внутривенном введении препарата в месте инъекции могут возникать отек, боль, эритема и уплотнение. В отдельных случаях экстравазация может приводить к развитию целлюлита. Отмечалось шелушение кожи, иногда связанное с

экстравазацией, а также изменение цвета кожи. При последующем введении паклитаксела в другом месте редко наблюдались кожные реакции в месте экстравазации. Специфическое лечение реакций, возникающих при экстравазации, на сегодняшний день неизвестно. В некоторых случаях реакции в месте инъекции проявлялись при продолжительной инфузии или через 7-10 дней. Алопеция наблюдалась у 87% пациентов и была выраженной ($\geq 50\%$) у большинства из них.

В таблице перечислены нежелательные реакции, наблюдаемые в клинических исследованиях у пациентов, получавших монотерапию паклитакселом в виде 3-часовой инфузии по поводу метастатического рака, а также данные пострегистрационного наблюдения (*).

Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	инфекция (в основном инфекции мочевыводящих путей и инфекции верхнего отдела дыхательных путей), в том числе зафиксированы случаи с летальным исходом	очень часто
	септический шок	нечасто
	сепсис*, перитонит*, пневмония*	редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, кровотечения	очень часто
	фебрильная нейтропения*	редко
	острая миелоидная лейкемия*, миелодиспластический синдром*	очень редко
	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	легкие реакции гиперчувствительности (в основном покраснение и сыпь)	очень часто
	значительные реакции гиперчувствительности, которые требуют назначения лечения (например, артериальная гипотензия, ангионевротический отек, респираторный дистресс-синдром, генерализованная крапивница, озноб, боль в спине, боль в груди, тахикардия, боль в животе, боль в конечностях, потливость и артериальная гипертензия)	нечасто
	анафилактические реакции*	редко
	анафилактический шок*	очень редко
	бронхоспазм*	частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	обезвоживание*	редко
	анорексия*	очень редко
	синдром лизиса опухоли*	частота неизвестна
Психические нарушения	спутанность сознания*	очень редко
Нарушения со	нейротоксичность (преимущественно	очень часто

стороны нервной системы	периферическая нейропатия)	
	моторная нейропатия (приводящая к незначительной атрофии дистальной мускулатуры) *	редко
	большие эпилептические припадки*, нейропатия (которая приводит к паралитической непроходимости кишечника и ортостатической гипотензии)*, энцефалопатия*, судороги*, головокружение*, атаксия*, головная боль*	очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	повреждение зрительного нерва и/или расстройства зрения (мерцательная скотома)*, в частности, у пациентов, которые получали дозы, превышающие рекомендуемые	очень редко
	макулярный отек*, фотопсия*, плавающие помутнения стекловидного тела*	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	потеря слуха*, ототоксичность*, звон в ушах*, вертиго*	очень редко
Нарушения со стороны сердца	отклонения ЭКГ от нормы	очень часто
	брадикардия	часто
	инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада и синкопе, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия и экстрасистолия	нечасто
	сердечная недостаточность	редко
	фибрилляция предсердий*, суправентрикулярная тахикардия*	очень редко
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипотензия	очень часто
	тромбоз, артериальная гипертензия, тромбоз флебит	нечасто
	шок*	очень редко
	флебит*	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	дыхательная недостаточность*, легочная эмболия*, фиброз легких*, интерстициальная пневмония*, одышка*, плевральный выпот*	редко
	кашель*	очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, тошнота, рвота, мукозит	очень часто
	обструкция кишечника*, перфорация кишечника*, ишемический колит*, панкреатит*	редко
	тромбоз брыжеечной артерии*, псевдомембранозный колит*, нейтропенический колит*, асцит*, эзофагит*, запор*	очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	некроз печени*, печеночная энцефалопатия (в случае обоих побочных реакций зафиксированы случаи смерти)*	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных	алопеция	очень часто
	преходящие и легкие изменения ногтей и кожи	часто
	зуд*, сыпь*, эритема*, шелушение кожи*,	редко

тканей	анамнестические реакции на облучение*	
	синдром Стивенса-Джонсона*, эпидермальный некролиз*, полиморфная эритема*, эксфолиативный дерматит*, крапивница*, онихолиз* (см. раздел 4.4)	очень редко
	склеродермия*	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия, миалгия	очень часто
	системная красная волчанка*	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	воспаление слизистой оболочки	очень часто
	реакции в месте введения (в том числе локализованный отек, боль, эритема, уплотнение, экстравазации могут в отдельных случаях привести к целлюлиту, фиброзу и некрозу кожи)	часто
	повышение температуры*, дегидратация*, астения*, отек*, ощущение дискомфорта*	редко
Лабораторные и инструментальные данные	значительное повышение уровня аспартатаминотрансферазы, значительное повышение уровня щелочной фосфатазы	часто
	значительное повышение уровня билирубина	нечасто
	повышение уровня креатинина в крови*	редко

У пациентов, страдающих раком молочной железы, которые получили адъювантную терапию паклитакселом после терапии антрациклинами и циклофосфамидом, чаще наблюдались нейротоксичность, реакции гиперчувствительности, артралгия, миалгия, анемия, инфекции, лихорадка, тошнота, рвота и диарея, чем у пациентов, которые получали только антрациклины и циклофосфамид. Частота этих реакций не отличалась от таковой при монотерапии паклитакселом.

Сочетанное и комбинированное лечение

При терапии первой линии по поводу рака яичника частота и степень выраженности нейротоксичности, артралгии, миалгии и реакций гиперчувствительности были выше у пациентов, получавших паклитаксел в виде 3-часовой инфузии и цисплатин, чем у пациентов, получавших циклофосфамид и цисплатин. Угнетение костного мозга было менее выраженным и наблюдалось реже при 3-часовой инфузии паклитаксела с последующим введением цисплатина, чем при применении циклофосфамида и цисплатина.

При терапии первой линии по поводу метастатического рака молочной железы нейропатия, артралгия, миалгия, астения, лихорадка и диарея наблюдались чаще и были более тяжелыми при 3-часовой инфузии паклитаксела (220 мг/м^2) через 24 часа после введения доксорубина (50 мг/м^2), чем при стандартной FAC-терапии (5-фторурацил 500 мг/м^2 , доксорубин 50 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2). Тошнота и рвота отмечались реже и были менее выраженными при терапии паклитакселом (220 мг/м^2) и доксорубином (50 мг/м^2), чем при стандартной FAC-терапии. Возможно, этот эффект обусловлен применением кортикостероидов в группе, получавшей паклитаксел и доксорубин.

По сравнению с монотерапией паклитакселом, при 3-часовой инфузии паклитаксела в комбинации с трастузумабом у пациентов, страдающих метастатическим раком молочной железы, повышалась частота следующих нежелательных реакций: сердечная

недостаточность (8% vs 1%), инфекции (46% vs 27%), озноб (42% vs 4%), лихорадка (47% vs 23%), кашель (42% vs 22%), сыпь (39% vs 18%), артралгия (37% vs 21%), тахикардия (12% vs 4%), диарея (45% vs 30%), гипертензия (11% vs 3%), носовое кровотечение (18% vs 4%), акне (11% vs 3%), простой герпес (12% vs 3%), случайные повреждения (13% vs 3%), бессонница (25% vs 13%), ринит (22% vs 5%), синусит (21% vs 7%), реакции в месте инъекции (7% vs 1%). Различия в частоте возникновения некоторых из перечисленных реакций могут быть обусловлены увеличением числа и продолжительности курсов терапии паклитакселом в комбинации с трастузумабом по сравнению с монотерапией паклитакселом. Частота серьезных нежелательных реакций при двух режимах терапии была сходной.

При сочетанном применении доксорубина и паклитаксела в терапии метастатического рака молочной железы нарушение сердечных сокращений (уменьшение фракции выброса левого желудочка на $\geq 20\%$) наблюдалось у 15% пациентов, по сравнению с 10% при стандартной FAC-терапии. Частота возникновения застойной сердечной недостаточности при обоих режимах терапии составила $< 1\%$. Применение трастузумаба в комбинации с паклитакселом у пациентов, получавших лечение антрациклинами, вызывало повышение частоты и тяжести сердечной дисфункции по сравнению с монотерапией паклитакселом (New York Heart Association (NYHA) класс I/II 10% vs 0%; NYHA класс III/IV 2% vs 1%) и в редких случаях приводило к летальному исходу. Во всех остальных случаях пациенты отвечали на соответствующую терапию.

При одновременном проведении лучевой терапии у пациентов наблюдался лучевой пневмонит.

Саркома Капоши у больных СПИДом

За исключением нарушений со стороны крови и печени, частота и тяжесть нежелательных реакций у пациентов, получавших монотерапию паклитакселом по поводу саркомы Капоши и других солидных опухолей, не различались.

Угнетение костного мозга является основным дозолимитирующим фактором. Наиболее важным нарушением со стороны крови была нейтропения. В течение первого курса терапии тяжелая нейтропения ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у 20% пациентов, за все время лечения она отмечена у 39% пациентов. Нейтропения сохранялась более 7 дней у 41% пациентов, 30-35 дней – у 8%. В течение 35 дней уровень нейтрофилов нормализовался у всех пациентов. Нейтропения Grade 4 продолжительностью ≥ 7 дней имела место у 22% пациентов.

Паклитаксел вызывал нейтропеническую лихорадку у 14% пациентов в 1,3 циклов терапии. Применение паклитаксела у 3 (2,8%) пациентов привело к развитию сепсиса и летальному исходу.

Тромбоцитопения наблюдалась у 50% пациентов, тяжелая ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) – у 9%. Падение уровня тромбоцитов ниже $75 \times 10^9/\text{л}$ хотя бы один раз за время лечения отмечено только у 14% пациентов. Кровотечения, связанные с применением паклитаксела, наблюдались у $< 3\%$ пациентов, но кровоизлияния были локализованными.

Анемия ($\text{Hb} < 110 \text{ г/л}$) отмечена у 61% пациентов, тяжелая ($\text{Hb} < 80 \text{ г/л}$) – у 10%. Переливание эритроцитарной массы потребовалось 21% пациентов.

Среди пациентов с нормальной функцией печени до начала лечения, более 50% из которых принимали ингибиторы протеазы, повышение уровня билирубина отмечено у 28%, щелочной фосфатазы – у 43%, АсАТ – у 44%. В 1% случаев повышение каждого из этих показателей было тяжелым.

Сообщение о 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 и неэффективности лекарственных препаратов.

4.9 Передозировка

Антидота на случай передозировки паклитакселом нет. В случае передозировки пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Лечение необходимо направить на первичные осложнения передозировки, которые можно ожидать, а именно угнетение функции костного мозга, периферическую нейротоксичность и мукозит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты. Алкалоиды растительного происхождения. Таксаны.

Код АТХ: L01CD01.

Механизм действия

Противоопухолевое средство растительного происхождения. Получают полусинтетическим путем из листьев тисового дерева (*Taxus brevifolia*). Влияет на процесс деления клетки, изменяет процесс образования и стабилизации микротрубочек митотического веретена, предотвращает деполимеризацию, вследствие этого подавляется динамическая реорганизация микротубулярной сети в интерфазе митоза. Вызывает появление аномальных пучков микротрубочек на протяжении всего клеточного цикла и множественных звездчатых сгущений (астеров) в течение митоза.

Данные клинических исследований

Терапия первой линии по поводу рака яичника

Эффективность и безопасность применения паклитаксела для терапии первой линии по поводу рака яичника изучена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. В одном исследовании более 650 пациентов, страдающих первичным раком яичника II_b-с, III или IV стадии, получили до 9 курсов лечения паклитакселом (175 мг/м^2 в течение 3 часов) с последующим введением цисплатина (75 мг/м^2) или до 9 курсов терапии циклофосфамидом (750 мг/м^2) с последующим введением цисплатина (75 мг/м^2). В другом исследовании более 400 пациентов, страдающих первичным раком яичника III-IV стадии, с резидуальной опухолью $>1 \text{ см}$ после этапной лапаротомии или с отдаленными метастазами получили до 6 курсов лечения паклитакселом (135 мг/м^2 в течение 24 часов) с последующим введением цисплатина (75 мг/м^2) или до 6 курсов терапии циклофосфамидом (750 мг/м^2) с последующим введением цисплатина (75 мг/м^2). Несмотря на то что два режима дозирования не сравнивались между собой, в обоих исследованиях у пациентов, получавших паклитаксел с цисплатином, отмечалось повышение частоты ответа на лечение, более позднее прогрессирование заболевания и большая продолжительность жизни, чем у пациентов, получавших терапию циклофосфамидом с цисплатином. По сравнению с пациентами, получавшими циклофосфамид с цисплатином, при 3-часовой инфузии паклитаксела в сочетании с цисплатином чаще наблюдались нейротоксичность, артралгия и миалгия, но уменьшилась частота миелосупрессии.

Адъювантная химиотерапия по поводу рака молочной железы

3121 пациент, страдающий раком молочной железы с поражением лимфатических узлов, получил 4 курса доксорубицина в сочетании с циклофосфамидом, затем часть пациентов получала терапию паклитакселом, другая часть не получала химиотерапевтического лечения. Медиана наблюдения составила 69 месяцев. У пациентов, получавших паклитаксел, отмечено снижение риска возврата болезни на 18% ($p=0,0014$) и снижение риска смерти на 19% ($p=0,0044$) по сравнению с

пациентами, получавшими только терапию доксорубицином с циклофосфамидом. Ретроспективный анализ показал преимущество терапии паклитакселом во всех подгруппах пациентов. У пациентов с гормон-рецептор-негативными опухолями или неизвестным рецепторным статусом риск возврата заболевания снизился на 28% (95% ДИ 0,59-0,86). У пациентов с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы риск возврата заболевания снизился на 9% (95% ДИ 0,78-1,07). Однако нельзя исключить, что на наблюдаемые различия могла повлиять разница в продолжительности терапии антрациклинами (доксорубицин+циклофосфамид – 4 курса; доксорубицин+циклофосфамид+паклитаксел – 8 курсов). По этой причине адъювантную терапию паклитакселом следует рассматривать как альтернативный метод лечения.

В другом исследовании приняло участие 3060 пациентов, страдающих раком молочной железы с метастатическим поражением лимфатических узлов. Пациенты были рандомизированы в две группы, одна из которых после терапии антрациклинами с циклофосфамидом получила 4 курса паклитаксела (225 мг/м^2), другая не получала дальнейшего химиотерапевтического лечения. Медиана наблюдения составила 64 месяца. В группе, получавшей лечение паклитакселом, риск возврата заболевания был на 17% ниже ($p=0,006$), а риск смерти – на 7% (95% ДИ 0,78-1,12) ниже, чем у пациентов, получавших только антрациклины и циклофосфамид. Преимущество паклитаксела наблюдалось во всех подгруппах. У пациентов с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы риск возврата заболевания снизился на 23% (95% ДИ 0,60-0,92), у пациентов с гормон-рецептор-негативным раком – на 10% (95% ДИ 0,70-1,11).

Терапия первой линии по поводу рака молочной железы

Эффективность и безопасность применения паклитаксела для терапии первой линии по поводу метастатического рака молочной железы оценена в двух рандомизированных, контролируемых, открытых исследованиях Фазы III.

В первом исследовании сравнивали эффективность и безопасность 3-часовой инфузии паклитаксела (220 мг/м^2) через 24 часа после болюсного введения доксорубицина (50 мг/м^2) со стандартной FAC-терапией (5-фторурацил 500 мг/м^2 , доксорубицин 50 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2), обе схемы включали 8 курсов каждые 3 недели. В исследование включено 267 пациентов, которые либо не получали химиотерапевтического лечения, либо получали адъювантную терапию, не включавшую антрациклины. В группе, получавшей доксорубицин и паклитаксел, отмечено значимое увеличение выживаемости до прогрессирования (8,2 vs 6,2 месяца, $p=0,029$) и продолжительности жизни (медиана 23,0 vs 18,3 месяца, $p=0,004$) по сравнению с группой, получавшей лечение по схеме FAC. В группах, получавших доксорубицин с паклитакселом и терапию по схеме FAC, 44% и 48% пациентов получали дальнейшее химиотерапевтическое лечение, которое включало таксаны в 7% и 50% случаев соответственно. Частота ответа на лечение также была значимо выше у пациентов, получавших доксорубицин с паклитакселом (68% vs 55%). Полный ответ на лечение был достигнут у 19% пациентов, получавших доксорубицин с паклитакселом, и у 8% пациентов, получавших терапию по схеме FAC.

Во втором исследовании оценена эффективность и безопасность применения паклитаксела в комбинации с трастузумабом у пациентов, которые ранее получали адъювантную терапию антрациклинами по поводу метастатического рака молочной железы. Эффективность этой комбинации у пациентов, не получавших адъювантную терапию антрациклинами, не доказана. В исследование включено 188 пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы (2+ или 3+, согласно результатам иммуногистохимического исследования). Пациенты получали трастузумаб (нагрузочная доза 4 мг/кг , затем 2 мг/кг в неделю) в сочетании с паклитакселом (175 мг/м^2) в виде 3-часовых инфузий или только паклитаксел. Паклитаксел вводили

каждые 3 недели не менее 6 курсов, трастузумаб – 1 раз в неделю до прогрессирования заболевания. У пациентов, получавших трастузумаб в комбинации с паклитакселом, отмечено увеличение выживаемости до прогрессирования (6,9 vs 3,0 мес.), частоты ответа на лечение (41% vs 17%) и продолжительности ответа на лечение (10,5 vs 4,5 мес.). Наиболее серьезной нежелательной реакцией, отмеченной при лечении трастузумабом в сочетании с паклитакселом, являлась сердечная недостаточность (см. раздел 4.8).

Немелкоклеточный рак легкого

Эффективность и безопасность 175 мг/м² паклитаксела в сочетании с 80 мг/м² цисплатина (вводимого после паклитаксела) изучена в двух рандомизированных исследованиях Фазы III. В двух исследованиях паклитаксел получали суммарно 367 пациентов, в группу контроля вошло также 367 пациентов. В одном исследовании пациенты контрольной группы получали цисплатин (100 мг/м²), в другом – 100 мг/м² тенипозид, затем 80-100 мг/м² цисплатина. Оба исследования продемонстрировали схожие результаты. Между пациентами, получавшими паклитаксел, и группами контроля не было значимых различий в смертности: медиана выживаемости в группах паклитаксела составила 8,1 и 9,5 мес., в группах контроля – 8,6 и 9,9 мес. Медиана выживаемости до прогрессирования также значимо не различалась. Значимое преимущество паклитаксела отмечалось в ответе на лечение. Исследования качества жизни показали, что при терапии паклитакселом утрата аппетита наблюдается реже, однако увеличивается частота периферической нейропатии ($p < 0,008$).

Саркома Капоши у больных СПИДом

Эффективность и безопасность применения паклитаксела для лечения саркомы Капоши у больных СПИДом изучена в несравнительном исследовании, в котором приняли участие пациенты с распространенной саркомой Капоши, прежде получавшие системную химиотерапию. Критерием эффективности был ответ опухоли на лечение. Из 107 пациентов 63 были резистентны к терапии липосомальными антрациклинами. Эффективность применения паклитаксела оценивали на этой группе пациентов. Частота ответа на лечение (полного и частичного) после 15 циклов терапии составила 57% (ДИ 44-70%). Более чем в 50% случаев ответ на лечение был достигнут после 3 первых циклов. У пациентов, резистентных к терапии липосомальными антрациклинами, частота ответа на лечение была сопоставимой между подгруппой, никогда не получавшей ингибиторы протеазы (55,6%), и подгруппой, получавшей ингибитор протеазы по крайней мере за 2 месяца до лечения паклитакселом (60,9%). Медиана выживаемости до прогрессирования составила 468 дней (95% ДИ 257- NE). Рассчитать медиану продолжительности жизни было невозможно, однако нижняя граница 95% доверительного интервала составила 617 дней.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

При внутривенной инфузии в течение 3 ч в дозе 135 мг/м² максимальная концентрация составляет 2170 нг/мл, площадь под фармакокинетической кривой (AUC) – 7952 нг×ч/мл; при введении в течение 24 ч той же дозы – 195 нг×ч/мл и 6300 нг×ч/мл, соответственно. При внутривенном введении паклитаксела наблюдается двухфазное снижение его концентрации в плазме крови. С белками плазмы связывается 88-98% препарата, причем независимо от присутствия циметидина, ранитидина, дексаметазона и дифенгидрамина. Средний объем распределения составляет 198-688 л/м², что говорит о значительном внесосудистом распределении и/или связывании в тканях организма. Паклитаксел легко проникает и адсорбируется тканями, накапливается преимущественно в печени, селезенке, поджелудочной железе, желудке, кишечнике, сердце, мышцах. Период полураспределения из крови в ткани – 30 мин. Внутриндивидуальная изменчивость экспозиции к паклитакселу минимальна. При

повторных инфузиях не кумулирует.

Метаболизм

Метаболизм паклитаксела у человека досконально не изучен. Паклитаксел метаболизируется в печени путем гидроксилирования с участием изоферментов цитохрома Р450. 26% полученной дозы выводится с фекалиями в виде метаболита 6-альфа-гидрокси паклитаксела, 2% – в виде 3-пара-гидрокси паклитаксела, 6% – в виде 6-альфа,3-пара-дигидрокси паклитаксела. Образование первого из перечисленных метаболитов катализирует фермент CYP2C8, второго – CYP3A4, третьего – оба фермента.

Выведение

Общее выведение почками составляет 1,3-12,6% от дозы, что указывает на наличие интенсивного внепочечного клиренса. Паклитаксел выводится преимущественно с желчью. Период полувыведения варьирует от 3,0 до 52,7 ч, общий клиренс составляет 11,6-24,0 л/ч/м². Общий клиренс паклитаксела снижается при увеличении его концентрации в плазме.

Нелинейность фармакокинетики

Максимальная концентрация и AUC дозозависимы: при 3 часовой инфузии увеличение дозы на 30% с 135 мг/м² до 175 мг/м² приводит к повышению этих параметров на 75% и 81%, соответственно.

Особые группы пациентов

Пациенты, страдающие саркомой Капоши, связанной со СПИДом

При введении 100 мг/м² паклитаксела в виде 3-часовой инфузии 19 пациентам, страдающим саркомой Капоши, среднее значение максимальной концентрации составило 1530 нг×ч/мл (761-2860 нг/мл), среднее значение AUC – 5619 нг×ч/мл (2609-9428 нг/мл). Клиренс составил 20,6 л/ч/м² (11-38 л/ч/м²), объем распределения – 291 л/м² (121-638 л/м²). Период полувыведения в конечной фазе был равен 23,7 ч (12-33 ч).

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Влияние почечной и печеночной дисфункции на фармакокинетику паклитаксела при 3-часовой инфузии не изучено. У одного пациента, находившегося на гемодиализе и получившего 3-часовую инфузию 135 мг/м² паклитаксела, фармакокинетические параметры находились в пределах значений, наблюдаемых у пациентов, которым не требуется диализ (см. раздел 4.2).

Паклитаксел в сочетании с другими препаратами

При совместном применении паклитаксела и доксорубина наблюдалось удлинение времени распределения и выведения доксорубина и его метаболитов. При введении паклитаксела сразу же после доксорубина концентрация доксорубина в плазме крови была на 30% выше, чем когда между введением двух препаратов выдерживали интервал в 24 часа (см. раздел 4.5).

Перед применением паклитаксела в сочетании с цисплатином, доксорубином и трастузумабом ознакомьтесь с общими характеристиками этих лекарственных препаратов.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенный потенциал паклитаксела не изучен. Однако, ввиду своего механизма действия, паклитаксел в терапевтических дозах может оказывать канцерогенное и генотоксическое действие. Мутагенный эффект паклитаксела был продемонстрирован *in vitro* и *in vivo* в исследованиях на млекопитающих.

Паклитаксел оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в исследованиях на кроликах и снижал фертильность крыс. Негативное воздействие на мужские репродуктивные органы наблюдалось при низких дозах препарата, нарушение мужской и женской фертильности – при токсических дозах. Эмбрио-фетотоксичность

включала внутриутробную гибель плода. При дозах, токсичных для материнского организма, отмечалось увеличение частоты резорбции и гибели плода у крыс и кроликов. У кроликов тератогенное действие паклитаксела наблюдалось при дозах ниже токсических для организма матери. У крыс небольшое количество паклитаксела выделялось с молоком. Паклитаксел не имел мутагенного эффекта, но вызывал хромосомные aberrации *in vitro* и *in vivo*. При гистопатологическом исследовании обнаружено отсроченное нейротоксическое действие паклитаксела при многократном введении.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лимонная кислота безводная

Этанол безводный фармакопейный

Макроголглицерина рицинолеат

6.2 Несовместимость

Для приготовления, хранения и введения паклитаксела следует использовать контейнеры, не содержащие поливинилхлорид (ПВХ). Макроголглицерина рицинолеат (масло касторовое) может приводить к выделению ди-(2-этилгексил)фталата (ДОФ) из поливинилхлоридных контейнеров. Выделение ДОФ зависит от времени и концентрации.

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

6.3 Срок годности

2 года.

Не используйте препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Храните препарат в недоступном для детей месте.

Храните препарат в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Храните препарат в оригинальной упаковке.

Не применяйте препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска: по рецепту врача.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл или 16,7 мл во флаконы стеклянные, закупоренные пробками резиновыми.

Флакон вместе с листком-вкладышем помещен в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с листком-вкладышем помещены в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Паклитаксел – цитотоксический противоопухолевый препарат. Необходимо соблюдать осторожность при обращении с паклитакселом. Разведение должно осуществляться в асептических условиях в специально отведенной зоне персоналом, прошедшим обучение. Беременным женщинам не следует работать с паклитакселом. Необходимо использовать соответствующие защитные перчатки. Следует не допускать контакта паклитаксела с кожей и слизистыми оболочками. В случае попадания паклитаксела на кожу необходимо немедленно и тщательно промыть кожу водой с мылом. После местного действия препарата возникающие явления включали покалывание, ощущение жара и покраснение. В случае попадания паклитаксела на слизистые оболочки следует тщательно промыть их водой. После вдыхания препарата отмечались одышка, боль в

груди, ощущение жара в горле и тошнота. В случае попадания паклитаксела в глаза следует тщательно промыть их большим количеством воды и обратиться к офтальмологу.

Замораживание не оказывает влияния на препарат до вскрытия флакона. При хранении в холодильнике возможно выпадение осадка, который растворяется при достижении комнатной температуры. Если при комнатной температуре раствор остается мутным или образуется нерастворимый сгусток, препарат не следует использовать.

Приготовление раствора для инфузий

При разведении концентрата для инфузий из флакона с паклитакселом нельзя использовать иглы или подобные устройства, которые использовались с другими цитостатиками, поскольку это может вызвать сжатие пробки, что приведет к потере стерильности раствора. Перед введением паклитаксел необходимо развести для получения готового к применению раствора для инфузий (0,3-1,2 мг/мл) с соблюдением правил асептики и используя один из следующих растворов:

0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций;

5 % раствор глюкозы для инфузий;

5 % раствор глюкозы в 0,9 % растворе натрия хлорида.

Готовый к применению раствор для инфузий следует визуально исследовать на наличие механических примесей и изменение цвета.

После приготовления растворы для инфузий могут опалесцировать, что обусловлено составом основы-носителя и не устраняется путем фильтрования. Однако опалесценция не влияет на силу действия препарата. Раствор для инфузий следует вводить через имеющийся в инфузионной системе мембранный фильтр с размером пор $<0,22$ мкм. При введении через такую систему заметных потерь активности препарата не наблюдается. Сообщалось о случаях выпадения осадка при введении паклитаксела путем инфузии, что происходило обычно в конце 24-часовой инфузии. Причина выпадения осадка неизвестна, однако вероятно, что она связана с перенасыщением раствора. Для уменьшения риска выпадения осадка паклитаксел необходимо применять сразу после разведения, следует не допускать сильного встряхивания или перемешивания раствора. Перед применением инфузионную систему следует тщательно промыть. Внешний вид раствора для инфузий нужно постоянно контролировать во время проведения инфузии, в случае выпадения осадка введение препарата следует прекратить.

С целью минимизации воздействия на пациентов ди-(2-этилгексил)фталата (ДОФ), который может выделяться из инфузионных систем или другого медицинского оборудования из пластифицированного ПВХ, разбавленный раствор паклитаксела следует хранить во флаконах из материалов, не содержащих ПВХ (стекло, полипропилен), или пластиковых пакетах из материалов, не содержащих ПВХ (полипропилен, полиолефин), и вводить через инфузионные системы из полиэтилена. Использование фильтров, которые имеют встроенные короткие входные и/или выходные трубки из пластифицированного ПВХ, не приводило к значительному выщелачиванию ДОФ.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы, а также все материалы и оборудование, используемые при приготовлении, введении или иным способом вступающие в контакт с паклитакселом, следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА