

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Паклитаксел Эбеве®

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Паклитаксел Эбеве®, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

В 1 мл содержится 6 мг паклитаксела.

1 флакон с 5 мл концентрата содержит 30 мг паклитаксела (6 мг/мл).

1 флакон с 16,7 мл концентрата содержит 100 мг паклитаксела (6 мг/мл).

1 флакон с 25 мл концентрата содержит 150 мг паклитаксела (6 мг/мл).

1 флакон с 35 мл концентрата содержит 210 мг паклитаксела (6 мг/мл).

1 флакон с 50 мл концентрата содержит 300 мг паклитаксела (6 мг/мл).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Внешний вид: концентрат представляет собой прозрачный бесцветный или бледно-желтый раствор, не содержащий взвешенных частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показания к применению

Рак яичника

В качестве химиотерапии первой линии распространенного или резидуального (более 1 см) после лапаротомии рака яичника в комбинации с цисплатином.

В качестве химиотерапии метастатического рака яичника второй линии после отсутствия успеха стандартной терапии на основе препарата платины.

Рак молочной железы

В качестве адъювантной терапии рака молочной железы с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах, после терапии комбинацией антрациклина и циклофосфамида (АС). Адъювантная терапия паклитакселом должна рассматриваться как альтернатива продленному курсу химиотерапии АС.

Паклитаксел в комбинации с трастузумабом показан в качестве терапии первой линии распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 (+++ по данным иммуногистохимического исследования), а также при невозможности использования антрациклинов (см. разделы 4.4 и 5.1).

Паклитаксел в монотерапии показан для лечения метастатического рака молочной железы после констатации отсутствия эффекта или невозможности использования терапии на основе антрациклина.

Распространенный немелкоклеточный рак легкого

Паклитаксел в комбинации с цисплатином показан у больных немелкоклеточным раком легкого, которым не планируется выполнение потенциально радикального оперативного вмешательства и/или лучевой терапии.

Саркома Капоши, ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД)

Паклитаксел показан при распространенной саркоме Капоши, ассоциированной со СПИД (СК), при отсутствии успеха ранее проводившейся терапии липосомальным антрациклином.

4.2 Дозы и способ введения

Паклитаксел должен использоваться только квалифицированными онкологами в учреждениях, специализирующихся на использовании цитотоксических средств.

Перед введением паклитаксела всем пациентам необходимо выполнение премедикации кортикостероидом, антигистаминным средством и антагонистом H₂-рецепторов, например в следующем режиме:

Препарат	Доза	Сроки введения относительно введения паклитаксела
Дексаметазон	20 мг, перорально или внутривенно	Пероральный прием: приблизительно за 12 и 6 часов. Внутривенное введение: за 30-60 минут.
Дифенгидрамин**	50 мг, внутривенно	За 30-60 минут.
Циметидин. или ранитидин	300 мг, внутривенно 50 мг, внутривенно	За 30-60 минут.

* 8-20 мг — при саркоме Капоши.

** или другой аналогичный антигистаминный препарат, например, хлорфенирамин.

Инструкции по разведению препарата перед его введением приведены в разделе 6.6. Паклитаксел следует вводить с помощью системы со встроенным фильтром с размером пор $\leq 0,22$ мкм (см. раздел 6.6).

Препарат предназначен только для внутривенного введения и требует разведения.

Химиотерапия рака яичника первой линии

Рекомендуется комбинирование паклитаксела с цисплатином. Паклитаксел рекомендуется использовать в двух различных дозах, в зависимости от длительности инфузии.

- 175 мг/м² площади поверхности тела, внутривенно, в течение 3 часов, затем — цисплатин (75 мг/м²), или
- 135 мг/м², капельно, в течение 24 часов, затем — цисплатин (75 мг/м²). Между циклами терапии необходимо делать интервал длительностью 3 недели, в течение которого терапия не проводится (см. раздел 5.1).

Химиотерапия рака яичника второй линии

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м² и вводится внутривенно, в течение 3 часов. Циклы терапии повторяют с интервалами в 3 недели.

Адъювантная химиотерапия рака молочной железы

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м² и вводится внутривенно, в течение 3 часов. Четыре цикла терапии повторяют с интервалами в 3 недели, после завершения терапии АС.

Химиотерапия рака молочной железы первой линии

При использовании в комбинации с доксорубицином (50 мг/м^2) паклитаксел следует вводить через 24 часа после него. Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 220 мг/м^2 , вводится внутривенно в течение 3 часов, циклы терапии повторяют с интервалами в 3 недели (см. разделы 4.5 и 5.1).

При использовании в комбинации с трастузумабом рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м^2 и вводится внутривенно в течение 3 часов, циклы терапии повторяют с интервалами в 3 недели (см. раздел 5.1). При использовании в комбинации с трастузумабом инфузию паклитаксела можно начинать на следующий день после введения первой дозы трастузумаба или непосредственно после введения последующих доз трастузумаба, если предыдущее введение трастузумаба хорошо переносилось (подробная информация о режиме дозирования трастузумаба приведена в инструкции по его применению).

Химиотерапия рака молочной железы второй линии

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м^2 и вводится внутривенно, в течение 3 часов. Циклы терапии повторяют с интервалами в 3 недели.

Терапия распространенного немелкоклеточного рака легкого

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 175 мг/м^2 и вводится внутривенно, в течение 3 часов, затем вводится цисплатин в дозе 80 мг/м^2 . Циклы терапии повторяют с интервалами в 3 недели.

Саркома Капоши (СК), ассоциированная со СПИД

Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 100 мг/м^2 и вводится внутривенно капельно в течение 3 часов, циклы терапии повторяют с интервалами в 2 недели. Доза паклитаксела при последующих введениях определяется индивидуальной переносимостью терапии.

Паклитаксел не должен вводиться повторно до восстановления количества нейтрофилов до минимум $1500/\text{мм}^3$ (минимум $1000/\text{мм}^3$ — при СК) и количества тромбоцитов до минимум $100\,000/\text{мм}^3$ (минимум $75\,000/\text{мм}^3$ — при СК). При развитии у пациента тяжелой нейтропении (снижения количества нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$ в течение 7 дней или более) или тяжелой периферической нейропатии доза паклитаксела при последующих циклах терапии должна быть снижена на 20% (на 25% — у больных СК) (см. раздел 4.4).

Пациенты, страдающие нарушением функции печени

Адекватные данные о рекомендациях по модификации дозы паклитаксела у пациентов, страдающих нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, отсутствуют (см. разделы 4.4 и 5.2). Пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени не должны получать паклитаксел.

Использование у детей

Использование паклитаксела у детей младше 18 лет не рекомендуется ввиду ограниченности данных о его безопасности и эффективности в данной популяции пациентов.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, особенно к макроглицерола рицинолеату (см. раздел 4.4).

Паклитаксел противопоказан при беременности и грудном вскармливании (см. раздел 4.6).

Паклитаксел не должен использоваться, если исходное количество нейтрофилов составляет $< 1500/\text{мм}^3$ (при СК — $< 1000/\text{мм}^3$).
паклитаксел противопоказан также при сопутствующих серьезных и неконтролируемых инфекциях.

4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности

Паклитаксел должен использоваться только врачами, имеющими опыт использования цитостатиков. Необходимо наличие соответствующего оборудования для экстренного купирования возможных тяжелых реакций гиперчувствительности.

Учитывая возможность попадания и распределения крови или лимфы в окружающие ткани, в процессе введения препарата рекомендуется тщательный мониторинг области инфузии на предмет возможной инфильтрации.

Перед введением паклитаксела необходимо выполнение премедикации кортикостероидом, антигистаминным средством и антагонистом H_2 -рецепторов (см. раздел 4.2).

При использовании в комбинации с цисплатином паклитаксел следует вводить первым (см. раздел 4.5).

Тяжелые реакции гиперчувствительности, характеризующиеся диспноэ и гипотензией, требующими терапии, ангионевротическим отеком и генерализованной крапивницей, отмечались у $< 1\%$ пациентов, получавших паклитаксел после адекватной премедикации. Эти реакции, вероятно, обусловлены выбросом гистамина. В случае развития тяжелой реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить инфузию паклитаксела и начать симптоматическую терапию. Повторное введение препарата данному пациенту не допускается.

Миелотоксичность: подавление функции костного мозга (преимущественно, нейтропения) является дозолимитирующим побочным эффектом препарата. Необходим частый контроль показателей крови. Паклитаксел не должен вводиться повторно до повышения количества нейтрофилов до минимум $1500/\text{мм}^3$ (минимум $1000/\text{мм}^3$ — при СК) и количества тромбоцитов до минимум $100\,000/\text{мм}^3$ (минимум $75\,000/\text{мм}^3$ — при СК). В клиническом исследовании большинство больных СК получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF).

Пациенты с нарушением функции печени могут быть подвержены высокому риску развития токсичности, особенно миелосупрессии III-IV степени. Данные о повышении токсичности паклитаксела при его капельном введении в течение 3 часов у больных с нарушением функции печени легкой степени отсутствуют. Однако при удлинении инфузии паклитаксела у больных с нарушением функции печени средней и тяжелой степени может отмечаться усиление миелосупрессии. Необходимо тщательное наблюдение пациентов на предмет тяжелой миелосупрессии. Адекватные данные о рекомендациях по модификации дозы паклитаксела у пациентов, страдающих нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, отсутствуют (см. раздел 5.2). Также отсутствуют данные об использовании препарата при тяжелом холестазах на момент исходной оценки. Пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени не должны получать паклитаксел.

Тяжелые нарушения проводимости во время монотерапии паклитакселом отмечались в редких случаях. При развитии тяжелых нарушений проводимости во время инфузии паклитаксела необходимо начало соответствующей терапии и непрерывный мониторинг функции сердца в течение последующей терапии препаратом. В процессе введения паклитаксела отмечалась гипотензия, гипертензия и брадикардия; при этом пациенты обычно оставались бессимптомными и не требовали дополнительного

лечения. Рекомендуется частый мониторинг параметров жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии паклитаксела. Тяжелые нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы чаще регистрировались у больных немелкоклеточным раком легкого, нежели у больных раком молочной железы или яичника. Один случай сердечной недостаточности, связанной с применением паклитаксела, был зарегистрирован в исследовании применения препарата при СК, ассоциированной со СПИД.

При использовании паклитаксела в комбинации с доксорубицином или трастузумабом в качестве терапии метастатического рака молочной железы первой линии следует уделить особое внимание мониторингу функции сердца. Перед началом терапии паклитакселом в этих комбинациях необходимо выполнить исходную оценку состояния сердца, в том числе сбор анамнеза, объективное обследование, снятие электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиограммы и/или проведение радионуклидной вентрикулографии (MUGA). Необходим регулярный контроль функции сердца в течение всей длительности терапии (например, каждые 3 месяца). Данный мониторинг может способствовать выявлению пациентов с нарушением функции сердца; кроме того, следует тщательно оценивать суммарную дозу антрациклина (в мг/м²) при принятии решений о кратности оценки функции желудочков. При выявлении нарушения функции сердца, даже бессимптомного, лечащий врач должен тщательно соотнести клиническую пользу продолжения терапии с потенциальным риском повреждения сердца, в том числе потенциально необратимого. В случае продолжения терапии мониторинг функции сердца должен быть более частым (например, каждые 1-2 цикла). Дополнительная информация приведена в инструкциях по применению трастузумаба и доксорубицина.

Периферическая нейропатия отмечается часто, но редко бывает серьезной. В тяжелых случаях рекомендуется снижение дозы паклитаксела во время последующих циклов терапии данным препаратом на 20% (при СК — на 25%). Частота тяжелой нейротоксичности была выше у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и раком яичника, получавших химиотерапию первой линии комбинацией паклитаксела (вводившегося капельно, в течение 3 часов) и цисплатина, нежели у пациентов, получавших паклитаксел в монотерапии, или циклофосфамид с последующим введением цисплатина.

Поскольку Паклитаксел Эбеве содержит этанол (401,66 мг/мл), возможно развитие эффектов последнего со стороны ЦНС и других систем организма.

Особую осторожность следует соблюдать при внутриартериальном введении паклитаксела, поскольку в исследованиях местной переносимости на животных он вызывал тяжелые местные реакции.

При использовании паклитаксела, в том числе у пациентов, не получавших одновременно антибиотики, отмечались редкие случаи псевдомембранозного колита. Эту возможность следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики тяжелой или персистирующей диареи, развившейся в процессе или вскоре после завершения терапии паклитакселом.

Сочетание лучевой терапии на область легких с терапией паклитакселом (вне зависимости от их последовательности) может способствовать развитию интерстициального пневмонита.

У больных СК регистрировались редкие случаи тяжелого мукозита. При развитии тяжелых реакций необходимо снизить дозу паклитаксела на 25%.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Цисплатин

В качестве химиотерапии рака яичника первой линии паклитаксел рекомендуется вводить перед цисплатином. При введении перед цисплатином безопасность паклитаксела соответствует таковой при его применении в монотерапии. Напротив, при введении паклитаксела после цисплатина отмечалось повышение риска миелосупрессии и снижение клиренса паклитаксела приблизительно на 20%. У пациентов, страдающих опухолями женских половых органов и получающих паклитаксел в комбинации с цисплатином, возможно повышение риска почечной недостаточности по сравнению с использованием цисплатина в монотерапии.

Доксорубин

При коротком промежутке времени между введениями доксорубина и паклитаксела возможно замедление элиминации доксорубина и его активных метаболитов. В связи с этим при применении паклитаксела в качестве средства терапии метастатического рака молочной железы первой линии его следует вводить через 24 часа после введения доксорубина (см. раздел 5.2).

Субстраты изоферментов цитохрома P450

Метаболизм паклитаксела частично катализируется изоферментами цитохрома P450 (CYP450), а именно CYP2C8 и 3A4 (см. раздел 5.2). В клинических исследованиях было показано, что основной путь метаболизма паклитаксела у человека (с образованием 6 α -гидроксипаклитаксела) катализируется CYP2C8. Одновременное введение кетоконазола (мощного ингибитора CYP3A4) не ингибировало элиминацию паклитаксела у пациентов; поэтому оба препарата могут использоваться одновременно без коррекции доз. Данные о потенциальном взаимодействии между паклитакселом и другими субстратами/ингибиторами CYP3A4 ограничены. В связи с этим следует соблюдать осторожность при использовании паклитаксела одновременно с ингибиторами CYP2C8 или 3A4 (например, эритромицином, флуоксетином, гемфиброзилом) или их индукторами (например, рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом, эфавирензом, невирапином).

Циметидин

Премедикация циметидином не оказывала влияния на клиренс паклитаксела.

Ингибиторы протеазы

Исследования у больных СК, получавших большое количество лекарственных средств, свидетельствуют о том, что нелфинавир и ритонавир, в отличие от индинавира, достоверно снижают системный клиренс паклитаксела. Информация о взаимодействии паклитаксела с другими ингибиторами протеазы ограничена. Поэтому у пациентов, одновременно получающих ингибиторы протеазы, паклитаксел следует использовать с осторожностью.

4.6 Влияние на фертильность, применение при беременности и грудном вскармливании

Данные об использовании паклитаксела в период беременности отсутствуют. Как и все цитостатики, паклитаксел может оказывать неблагоприятное влияние на плод и поэтому противопоказан при беременности. Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать избегать наступления беременности в период терапии паклитакселом, а при ее наступлении — немедленно информировать об этом лечащего врача.

Пациенты обоего пола репродуктивного возраста и/или их половые партнеры должны применять эффективные методы контрацепции в течение всей длительности периода терапии паклитакселом и минимум 6 месяцев после ее завершения. Пациентам мужского пола рекомендуется получить консультацию по поводу криоконсервирования семенной жидкости до начала терапии паклитакселом ввиду возможности развития бесплодия.

Сведения о возможности экскреции паклитаксела с грудным молоком у человека отсутствуют. В период кормления грудью паклитаксел противопоказан (см. раздел 4.3). Поэтому необходимо прекратить грудное кормление в процессе терапии паклитакселом.

4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами

Паклитаксел не влияет на эту способность. Однако следует принимать во внимание, что препарат содержит этанол (см. разделы 4.4 и 6.1).

4.8 Нежелательные эффекты

Если не указано иное, приведенная ниже информация основана на базе данных 812 пациентов, страдавших солидными опухолями и получавших паклитаксел в монотерапии в клинических исследованиях. Поскольку популяция больных СК имеет значительные особенности, она обсуждается отдельно в конце данного раздела, в соответствии с результатами клинического исследования, в которое было включено 107 пациентов.

а) Обзор данных о безопасности

Если не указано иное, частота и степень тяжести зарегистрированных нежелательных явлений у пациентов, получавших паклитаксел по поводу раков яичника, молочной железы и НМРЛ, были, в целом, аналогичны. Четкого влияния возраста на токсичность паклитаксела не отмечалось.

Тяжелые реакции гиперчувствительности, возможно с летальным исходом (определявшиеся как гипотензия, требовавшая терапии, ангионевротический отек, нарушения дыхания, требовавшие использования бронходилататоров, или генерализованная крапивница) были зарегистрированы у 2 (< 1%) пациентов. У 34% пациентов (в 17% всех циклов терапии) отмечались реакции гиперчувствительности легкой степени. Эти реакции легкой степени, преимущественно гиперемия и высыпания, не требовали лечения и не препятствовали продолжению терапии паклитакселом.

Наиболее частым значимым нежелательным эффектом являлась **миелосупрессия**. Тяжелая нейтропения (< 500/мм³) отмечалась у 28% пациентов, но не ассоциировалась с эпизодами повышения температуры тела. Лишь у 1% пациентов отмечалась тяжелая нейтропения длительностью ≥ 7 дней. Тромбоцитопения регистрировалась у 11% пациентов. У 3% пациентов отмечался минимум один эпизод снижения количества тромбоцитов < 50 000/мм³. Анемия отмечалась у 64% пациентов, однако была тяжелой (концентрация гемоглобина < 5 ммоль/л) только в 6% случаев. Частота и степень выраженности анемии зависели от исходной концентрации гемоглобина.

Артралгия или миалгия отмечались у 60% пациентов и были тяжелыми у 13% пациентов.

Алопеция регистрировалась у > 80% пациентов, получавших паклитаксел. В большинстве случаев алопеция развивалась через < 1 месяц после начала терапии паклитакселом. Выраженная алопеция на $\geq 50\%$ площади волосяного покрова ожидается у большинства пациентов, у которых развивается данное нежелательное явление.

Реакции в месте инъекции, развивающиеся при внутривенном введении препарата, могут приводить к местному отеку, болевому синдрому, эритеме и индурации тканей. В отдельных случаях экстравазация может приводить к развитию гиподермита. Отмечались случаи шелушения и/или слущивания кожи, в некоторых случаях связанные с экстравазацией. Возможно также развитие депигментации кожи. В редких случаях имели место рецидивы кожных реакций в месте ранее отмечавшейся экстравазации после введения паклитаксела в другое место. Специальные рекомендации по лечению экстравазации в настоящее время отсутствуют. Развитие реакций в месте введения может отмечаться как в процессе длительной инфузии, так и может быть отсрочено на 7-10 дней после введения препарата.

б) Табличный перечень нежелательных эффектов

В приведенной ниже таблице перечислены нежелательные эффекты, ассоциированные с монотерапией паклитакселом, вводившимся капельно, в течение 3 часов при метастатических опухолях в клинических исследованиях (в которых получали лечение 812 пациентов), а также в процессе применения препарата в период после его регистрации*.

Использовались следующие категории частоты встречаемости нежелательных эффектов:

очень часто (≥ 1 из 10); часто (≥ 1 из 100, но < 1 из 10); нечасто (≥ 1 из 1000, но < 1 из 100); редко (≥ 1 из 10 000, но < 1 из 1000); очень редко (< 1 из 10 000); неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных). В каждой категории частоты встречаемости нежелательные эффекты перечислены в порядке снижения степени серьезности.

Класс систем органов	Частота	Нежелательный эффект
Инфекции и инвазии	Очень часто Нечасто Редко*	Инфекции (преимущественно, мочевыводящей системы и верхних дыхательных путей), в том числе с летальным исходом Септический шок Сепсис, перитонит, пневмония
Нарушения со стороны кровяной и лимфатической систем	Очень часто Редко* Очень редко* Неизвестно	Недостаточность функции костного мозга, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, кровотечения фебрильная нейтропения. Острый миелолейкоз, миелодиспластический синдром Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто Нечасто	Нетяжелые реакции гиперчувствительности (преимущественно, гиперемия и кожные высыпания) Тяжелые реакции гиперчувствительности, требующие проведения терапии (например, артериальная гипотензия, ангионевротический отек, респираторный дистресс-синдром, генерализованная

	Редко* Очень редко*	крапивница, озноб, боли в спине, боли в грудной клетке, тахикардия, боли в животе, боли в конечностях, потливость и артериальная гипертензия) Анафилактические реакции Анафилактический шок
Нарушения питания и обмена веществ	Очень редко Неизвестно*	Анорексия. Синдром лизиса опухоли
Психические нарушения	Очень редко*	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто Редко* Очень редко*	Нейротоксичность (преимущественно, периферическая нейропатия) Моторная нейропатия (приводящая к невыраженной слабости дистальных мышц) Автономная нейропатия (приводящая к кишечной непроходимости и ортостатической гипотензии), большие судорожные припадки, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редко* Неизвестно*	Нарушения со стороны зрительного нерва и/или зрения (мерцающая скотома), особенно у пациентов, получавших препарат в дозах, превышающих рекомендуемые Отек желтого пятна, фотопсия, плавающие помутнения стекловидного тела
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия	Очень редко*	Потеря слуха, ототоксичность, звон в ушах, головокружение
Нарушения со стороны сердца	Часто Нечасто Редко Очень редко*	Брадикардия Кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда Сердечная недостаточность Фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия
Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень часто Нечасто Очень редко* Неизвестно*	Артериальная гипотензия Артериальная гипертензия, тромбоз, тромбофлебит Шок Флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Редко* Очень редко*	Диспноэ, плевральный выпот, интерстициальная пневмония, фиброз легкого, тромбоэмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность Кашель
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто Редко* Очень редко*	Тошнота, рвота, диарея, мукозит Кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит Тромбоз сосудов брыжейки, псевдомембранозный колит, эзофагит, запор, асцит, нейтропенический колит
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Очень редко*	Некроз печени, печеночная энцефалопатия (в обоих случаях отмечались летальные исходы)

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто Часто Редко* Очень редко* Неизвестно*	Алоpecia Транзиторные невыраженные изменения ногтей и кожи Кожный зуд, кожные высыпания, эритема Синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз (пациенты, получающие препарат, должны защищать кисти и стопы от солнечного света) Склеродермия
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто Неизвестно*	Артралгия, миалгия Системная красная волчанка
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Часто Редко*	Реакции в месте введения (в том числе локальный отек, боль, эритема, индурация, экстравазация может приводить к гиподермиту, фиброзу и некрозу кожи) Астения, пирексия, дегидратация, отеки, недомогание
Изменения лабораторных и инструментальных исследований	Часто Нечасто Редко*	Значительное повышение активности аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы Значительное повышение концентрации билирубина Повышение концентрации креатинина в крови

с) Описания отдельных нежелательных эффектов

У больных раком молочной железы, получавших паклитаксел с целью адъювантной терапии после завершения терапии комбинацией АС, отмечалось повышение частоты нейросенсорной токсичности, реакций гиперчувствительности, артралгии/миалгии, анемии, инфекций, повышения температуры тела, тошноты/рвоты и диареи по сравнению с пациентами, получавшими только комбинацию АС. Частота этих нежелательных явлений соответствовала таковой при использовании паклитаксела в монотерапии, как описано выше.

Токсичность со стороны кроветворной и лимфатической систем

Миелосупрессия являлась наиболее частым дозолимитирующим нежелательным эффектом. Наиболее важным проявлением миелотоксичности являлась нейтропения. На фоне терапии тяжелая нейтропения (< 500 клеток/мм³) отмечалась у 20% пациентов. При этом в течение всего периода терапии нейтропения имела место у 39% пациентов. Нейтропения длительностью более 7 дней отмечалась у 41% пациентов, длительностью 30-35 дней — у 8% пациентов. Во всех случаях нейтропения разрешалась в течение 35 дней. Частота нейтропении 4 степени, сохранявшейся в течение 7 дней или более, составляла 22%.

Нейтропеническое повышение температуры тела, связанное с применением паклитаксела, имело место у 14% пациентов и в течение 1,3% циклов терапии. В процессе терапии паклитакселом было зафиксировано 3 фатальных септических эпизода (2,8%), которые были связаны с его применением.

Тромбоцитопения имела место у 50% пациентов и была тяжелой (< 50 000 клеток/мм³) в 9% случаев. Лишь у 14% пациентов отмечалось минимум однократное снижение количества тромбоцитов < 75 000 клеток/мм³ в процессе терапии. Эпизоды

кровотечений, связанных с применением паклитаксела, имели место у < 3% пациентов, однако имели локализованный характер.

Анемия (со снижением концентрации гемоглобина < 11 г/дл) имела место у 61% пациентов и была тяжелой (со снижением концентрации гемоглобина < 8 г/дл) в 10% случаев. Трансфузии эритроцитарной массы требовались 21% пациентов.

Комбинированная терапия

Паклитаксел и цисплатин

Нейротоксичность, преимущественно в форме **периферической нейропатии**, при комбинировании паклитаксела с цисплатином отмечалась более часто и была более тяжелой при капельном введении паклитаксела в дозе 175 мг/м² в течение 3 часов (85%, в 15% случаях — тяжелая), нежели при капельном введении препарата в дозе 135 мг/м² в течение 24 часов (периферическая нейропатия — 25%, в 3% случаев — тяжелая). У больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и раком яичника, получавших паклитаксел в течение 3 часов с последующим введением цисплатина, отмечалось повышение частоты тяжелой нейротоксичности. Периферическая нейропатия может отмечаться после первого цикла терапии и может усугубляться по мере продолжения лечения паклитакселом. В ряде случаев периферическая нейропатия являлась причиной досрочной отмены паклитаксела. Сенсорные нарушения уменьшались или разрешались в течение нескольких месяцев после отмены паклитаксела. Имеющаяся нейропатия, обусловленная ранее проводившейся терапией, не является противопоказанием к проведению терапии паклитакселом.

Кроме того, при использовании паклитаксела в комбинации с цисплатином по поводу опухолей женских половых органов возможно повышение риска почечной недостаточности по сравнению с использованием цисплатина в монотерапии (см. раздел 4.5).

Ниже обсуждаются результаты двух крупных исследований химиотерапии рака яичника первой линии, в которых комбинацию паклитаксела и цисплатина получали более 1050 пациентов, а также двух исследований III фазы терапии метастатического рака молочной железы первой линии, в одном из которых использовалась комбинация паклитаксела и доксорубицина (267 пациентов), в другом — комбинация паклитаксела и трастузумаба (плановый подгрупповой анализ, 188 пациентов) и двух исследований III фазы использования комбинации паклитаксела и цисплатина при распространенном НМРЛ (более 360 пациентов) (см. раздел 5.1).

При капельном введении в качестве химиотерапии рака яичника первой линии в течение 3 часов нейротоксичность, артралгия/миалгия и гиперчувствительность отмечались более часто и были более тяжелыми у пациентов, получавших паклитаксел с последующим введением цисплатина, нежели у пациентов, получавших циклофосфамид с последующим введением цисплатина. При этом частота и выраженность миелосупрессии оказались ниже при капельном введении паклитаксела в течение 3 часов с последующим введением цисплатина по сравнению с введением циклофосфамида с последующим введением цисплатина.

При химиотерапии метастатического рака молочной железы первой линии нейтропения, анемия, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия, астения, повышение температуры тела и диарея регистрировались чаще и имели большую выраженность при капельном введении паклитаксела (в дозе 220 мг/м²) в течение 3 часов после введения доксорубицина (через 24 часа в дозе 50 мг/м²), нежели при проведении стандартного режима FAC (5-фторурацил в дозе 500 мг/м², доксорубицин в дозе 50 мг/м², циклофосфамид в дозе 500 мг/м²). Тошнота и рвота встречались реже и имели меньшую степень тяжести при использовании комбинации паклитаксела

(220 мг/м²) и доксорубицина (50 мг/м²) по сравнению со стандартной комбинацией FАС. Однако использование кортикостероидов могло снизить частоту и выраженность тошноты и рвоты в группе комбинации паклитаксела и доксорубицина.

Паклитаксел и трастузумаб

При комбинировании паклитаксела (вводившегося капельно, в течение 3 часов) с трастузумабом при терапии первой линии метастатического рака молочной железы отмечалось повышение частоты следующих нежелательных явлений по сравнению с использованием паклитаксела в монотерапии (вне зависимости от их связи с применением обоих препаратов): сердечная недостаточность (8% и 1%), инфекция (46% и 27%), озноб (42% и 4%), повышение температуры тела (47% и 23%), кашель (42% и 22%), кожные высыпания (39% и 18%), артралгия (37% и 21%), тахикардия (12% и 4%), диарея (45% и 30%), артериальная гипертензия (11% и 3%), носовые кровотечения (18% и 4%), акне (11% и 3%), простой герпес (12% и 3%), случайное повреждение (13% и 3%), инсомния (25% и 13%), ринит (22% и 5%), синусит (21% и 7%) и реакции в месте введения (7% и 1%). Ряд приведенных различий частот может быть обусловлен увеличением количества циклов и длительности терапии комбинацией паклитаксела и трастузумаба по сравнению с монотерапией паклитакселом. Частота тяжелых нежелательных явлений при комбинировании паклитаксела с трастузумабом и его использования в монотерапии не различалась.

Паклитаксел и доксорубицин

При комбинировании доксорубицина с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы **нарушения сократимости сердца** (снижение фракции выброса левого желудочка на $\geq 20\%$) отмечались у 15 % пациентов по сравнению с 10% пациентов, получавших стандартный режим FАС. **Застойная сердечная недостаточность** имела место у < 1% пациентов, получавших как комбинацию паклитаксела и доксорубицина, так и стандартный режим FАС. Введение трастузумаба в комбинации с паклитакселом пациентам, ранее получавшим антрациклины, повышало частоту и степень тяжести **нарушений функции сердца** по сравнению с использованием паклитаксела в монотерапии (функциональный класс NYHA I/II — 10% и 0%; функциональный класс NYHA III/IV — 2% и 1%) и редко ассоциировалось с летальными исходами (см. инструкцию по медицинскому применению трастузумаба). Помимо этих редких случаев, все пациенты отвечали на адекватную терапию.

d) Применение у пациентов отдельных групп

У пациентов, получавших одновременно лучевую терапию, отмечались случаи **постлучевого пневмонита**.

Саркома Капоши, ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД)

За исключением гематологических нежелательных эффектов и нежелательных эффектов со стороны печени (см. ниже), частота и степень тяжести нежелательных эффектов у больных СК и другими солидными опухолями, получавших паклитаксел в монотерапии, не различались.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы У пациентов, имевших нормальную функцию печени на момент исходной оценки (> 50% из которых получали ингибиторы протеазы), в 28% случаев отмечалось повышение концентрации билирубина, у 43% - щелочной фосфатазы, и у 44% — АСТ. Тяжелое повышение каждого из этих параметров отмечалось у 1% пациентов.

4.9 Передозировка

Антидот паклитаксела для использования в случае передозировки не известен. Основными ожидаемыми проявлениями передозировки являются: миелосупрессия, периферическая нейропатия и мукозит. В случае передозировки пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Лечение определяется основными ожидаемыми проявлениями токсичности.

Передозировка у детей может ассоциироваться с острыми проявлениями токсичности этанола.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, растительные алкалоиды и другие натуральные средства, таксаны.

Код АТХ: L01CD01.

Паклитаксел стимулирует сборку микротрубочек из димеров тубулина и стабилизирует их структуру, нарушая их деполимеризацию. Это подавляет протекающую в норме реорганизацию сети микротрубочек, необходимую для осуществления клеточных функций в интерфазе и в период митоза. Кроме того, паклитаксел индуцирует патологическую сборку пучков микротрубочек в ходе всего клеточного цикла и множественных звездообразных скоплений микротрубочек в процессе митоза.

5.2 Фармакокинетика

После внутривенного введения паклитаксел характеризуется двухфазным периодом снижения концентрации в плазме крови.

Параметры фармакокинетики препарата оценивались после его капельного введения в течение 3 и 24 часов в дозах 135 мг/м² и 175 мг/м². Средний терминальный период полувыведения препарата варьировал от 3,0 до 52,7 часов. Средние значения общего клиренса, рассчитанные с использованием некамерной модели, варьировали в диапазоне от 11,6 до 24,0 л/ч/м²; общий клиренс снижался с повышением концентрации паклитаксела в плазме крови. Средний равновесный объем распределения препарата составлял от 198 до 688 л/м², свидетельствуя о выраженном внесосудистом распределении и/или связывании препарата с тканями. В процессе инфузии длительностью 3 ч регистрировалось повышение параметров фармакокинетики с повышением дозы препарата происходило в соответствии с нелинейной зависимостью. Так, при повышении дозы на 30% (с 135 мг/м² до 175 мг/м²) значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC₀) возрастали на 75% и 81%, соответственно.

После внутривенного капельного введения препарата в дозе 100 мг/м² в течение 3 ч у 19 больных СК средние значения C_{max} составляли 1530 нг/мл (размах вариации — 761-2860 нг/мл), средние значения AUC — 5619 нг ч/мл (размах вариации — 2609-9428 нг ч/мл). Клиренс препарата составлял 20,6 л/ч/м² (размах вариации — 11-38 л/ч/м²), объем распределения — 291 л/м² (размах вариации — 121-638 л/м²). Средний терминальный период полувыведения соответствовал 23,7 ч (размах вариации — 12-33 ч).

Вариабельность значений системной экспозиции паклитаксела у одного и того же пациента была минимальной. Признаков кумулирования паклитаксела при многократном повторе циклов терапии не зафиксировано.

Согласно данным исследований *in vitro*, связь препарата с белками плазмы крови составляет 89-98%. Циметидин, ранитидин, дексаметазон и дифенгидрамин, как было показано, не оказывали влияния на связывание паклитаксела с белками плазмы крови.

Элиминация паклитаксела у человека изучена не полностью. Средние значения суммарного извлечения из мочи неизмененного препарата варьировали от 1,3% до 12,6% введенной дозы, что свидетельствовало об интенсивном непечечном клиренсе. Таким образом, печеночный метаболизм и экскреция с желчью могут являться основными механизмами элиминации паклитаксела. Паклитаксел, как представляется, преимущественно метаболизируется изоферментами цитохрома P450. После введения паклитаксела, меченного радиоактивным изотопом, с фекалиями экскретировалось в среднем 26%, 2% и 6% введенной дозы радиоактивности в виде 6 α -гидроксипаклитаксела, 3'-п-гидроксипаклитаксела и 6 α -3'-п-дигидроксипаклитаксела, соответственно. Продукция этих гидроксированных метаболитов катализируется CYP2C8, CYP3A4, а также CYP2C8 и CYP3A4, соответственно. Влияние почечной и печеночной недостаточности на элиминацию паклитаксела, вводившегося капельно, в течение 3 часов, не оценивалось. Параметры фармакокинетики паклитаксела при его введении в дозе 135 мг/м² в виде 3-часовой инфузии у пациентов, получающих гемодиализ, соответствовали таковым у пациентов, не получавших диализной терапии.

В клинических исследованиях комбинированного введения паклитаксела и доксорубина отмечалось удлинение распределения и элиминации последнего и его метаболитов. Общие значения экспозиции доксорубина в плазме крови были на 30% выше при введении паклитаксела непосредственно после введения доксорубина, нежели при введении этих средств с интервалом в 24 часа.

При использовании паклитаксела в комбинации с цисплатином, доксорубином или трастузумабом необходимо изучить инструкции по медицинскому применению последних, где приведена информация об особенностях их использования.

5.3 Доклинические данные о безопасности

Канцерогенность паклитаксела не оценивалась. Учитывая фармакодинамический механизм действия паклитаксела, он является потенциально канцерогенным и генотоксичным препаратом. Мутагенность паклитаксела была выявлена у млекопитающих в тест-системах *in vitro* и *in vivo*.

Было также показано, что паклитаксел являлся эмбрио- и фетотоксичным у кроликов, а также снижает фертильность у крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Касторовое масло полиоксиэтилированное (макрогола глицерилрицинолеат), этанол безводный (401,66 мг/мл).

6.2 Несовместимость

Паклитаксел Эбеве, а также его растворы не должны контактировать с контейнерами и устройствами медицинского назначения, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ) или содержащими его.

Вспомогательное вещество препарата (касторовое масло полиоксиэтилированное) может приводить к выщелачиванию пластификатора диэтилгексилфталата (DEHP) из ПВХ.

Разведенный раствор для инфузий Паклитаксел Эбеве должен храниться в стеклянных, полипропиленовых или полиолефиновых контейнерах, и вводиться с помощью инфузионных систем, изготовленных из полиэтилена. Использование фильтров с короткими входными и выходными патрубками, изготовленными из ПВХ, не приводит к значимому высвобождению диэтилгексилфталата.

6.3 Срок годности

В оригинальной упаковке: 3 года.

После первого вскрытия: 28 дней.

После разведения: 24 часа при температуре 2-8 °С.

С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован непосредственно после восстановления или разведения, за исключением случаев, когда указанные операции осуществлялись в контролируемых и валидированных асептических условиях. Химическая и физическая стабильность была продемонстрирована в течение до 14 дней при хранении при температуре 2-8°C в защищенном от света месте или в течение до 7 дней — после разведения 5% раствором глюкозы, и в течение 5 дней — при разведении 0,9% раствором натрия хлорида при комнатной температуре без защиты от света.

Ответственность за соблюдение сроков и условий хранения несет пользователь.

6.4 Специальные меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке (с целью защиты от света), при температуре не выше 25 °С.

6.5 Вид и содержимое упаковки

Флаконы из прозрачного стекла, закупоренные резиновыми пробками и закрытые обжимными алюминиевыми колпачками с цветными пластиковыми крышками.

По 1 флакону в картонной пачке с прилагаемой инструкцией по применению.

Размеры упаковок:

1 x 5 мл /30 мг паклитаксела.

1 x 16,7 мл /100 мг паклитаксела.

1 x 25 мл /150 мг паклитаксела.

1 x 35 мл /210 мг паклитаксела.

1 x 50 мл /300 мг паклитаксела.

6.6 Специальные меры предосторожности при обращении и утилизации

Подготовка к внутривенному введению: перед инфузией необходимо развести Паклитаксел Эбеве в асептических условиях 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором глюкозы или смесью 5 % раствора глюкозы и 0,9 % раствора натрия хлорида до конечной концентрации 0,3-1,2 мг/мл.

После разведения раствор может быть мутным.

В редких случаях в процессе инфузии Паклитаксела Эбеве (обычно в конце 24-часовой инфузии) отмечалось появление осадка. С целью снижения риска осаждения Паклитаксел Эбеве должен использоваться в кратчайшие возможные сроки после разведения; следует также избегать чрезмерной вибрации и встряхивания. Перед

использованием инфузионная система должна быть тщательно промыта. В процессе инфузии необходимо часто контролировать внешний вид раствора; при появлении осадка инфузию следует прекратить.

Паклитаксел Эбеве следует вводить с помощью системы со встроенным фильтром с размером пор $\leq 0,22$ мкм.

Раствор для инфузий Паклитаксел Эбеве должен храниться в стеклянных, полипропиленовых или полиолефиновых контейнерах и вводиться с помощью инфузионных систем из полиэтилена (не содержащих ПВХ).

Разведение концентрата должно выполняться только специально обученным персоналом в асептических условиях.

Персонал должен пройти обучение работе с цитостатиками.

Беременные женщины не должны работать с паклитакселом.



Препарат является токсичным, что требует соблюдения специальных мер предосторожности при работе и утилизации.

Как и все другие цитостатики, паклитаксел должен использоваться с особой осторожностью: при работе с ним необходимо ношение защитной одежды, перчаток и маски.

Следует избегать попадания паклитаксела на кожу и слизистые. В случае попадания раствора паклитаксела на кожу необходимо немедленно промыть пораженную область водой с мылом. После местного воздействия возможно развитие почесывания, жжения и покраснения тканей. При попадании раствора паклитаксела на слизистые пораженную область рекомендуется обильно промыть водой и немедленно обратиться за медицинской помощью. После вдыхания препарата отмечались диспноэ, боли в грудной клетке, жжение в глотке и тошнота.

Весь неиспользованный остаток препарата и загрязненные им материалы необходимо утилизировать в соответствии с требованиями местных нормативных актов.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ,
Мондзеештрассе 11, А-4866 Унтерах, Австрия.

8. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Для применения в условиях стационара.
Отпускается по рецепту врача.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Апрель 2016 г.