

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Паклитаксел-Келун-Казфарм**

**Регистрационный номер:** ЛП-004341

**Торговое название препарата:** Паклитаксел-Келун-Казфарм

**Международное непатентованное наименование:** паклитаксел

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав:**

1 флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий 30 мг/5 мл содержит:

*действующее вещество* – паклитаксел 30,00 мг

*вспомогательные вещества* – лимонная кислота безводная – 10,00 мг, этанол безводный – 1975,00 мг, полиоксиэтилированное касторовое масло EL35 – 2625,00 мг.

1 флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий 60 мг/10 мл содержит:

*действующее вещество* – паклитаксел 60,00 мг

*вспомогательные вещества* – лимонная кислота безводная – 20,00 мг, этанол безводный – 3950,00 мг, полиоксиэтилированное касторовое масло EL35 – 5250,00 мг.

1 флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий 100мг/16,7 мл содержит:

*действующее вещество* – паклитаксел 100,00 мг

*вспомогательные вещества* – лимонная кислота безводная – 33,40 мг, этанол безводный – 6596,50 мг, полиоксиэтилированное касторовое масло EL35 – 8767,50 мг.

**Описание:** прозрачный бесцветный или слегка желтоватого цвета, слегка вязкий раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – алкалоид.

**Код АТХ:** L01CD01

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом, получаемым биосинтетическим путем.

Механизм действия связан со способностью стимулировать сборку микротрубочек из димерных молекул тубулина и стабилизировать их структуру за счет подавления деполимеризации и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений или «связок» микротрубочек на протяжении клеточного цикла и

вызывает образование множественных звезд микротрубочек во время митоза. По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

### **Фармакокинетика**

Концентрация паклитаксела в плазме крови после внутривенного введения уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой.

Фармакокинетика паклитаксела определялась после инфузий препарата в дозах 135 и 175 мг/м<sup>2</sup> на протяжении 3 и 24 ч. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела переменны и зависят от дозы и длительности введения: от 13,0- 52,7 ч., от 12,2 до 23,8 л/ч/м<sup>2</sup> соответственно. Средний объем распределения составляет от 198 до 688 л/м<sup>2</sup>.

При множественных курсах лечения кумуляция паклитаксела не отмечена.

Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89%.

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

### **Показания к применению:**

Рак яичников.

Терапия 1-ой линии в комбинации с препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или с остаточной опухолью (более 1 см) после проведения исходной лапаротомии. Терапия 2-ой линии у пациентов с метастатическим раком яичников после стандартной терапии, не приведшей к положительному результату.

Рак молочной железы.

Адьювантная терапия у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения;

Терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком после рецидива заболевания в течение 6 месяцев после начала проведения адьювантной терапии, с включением препаратов антрациклинового ряда, при отсутствии показаний для их применения;

Терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимическими подтверждениями 2+ или 3+ уровнем экспрессии HER2;

Терапия 2-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии. Предшествующая

терапия должна включать препараты антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения.

Немелкоклеточный рак легкого.

Терапия 1-ой линии в комбинации с цисплатином или в виде монотерапии у пациентов, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии.

Саркома Капоши у больных СПИДом. Терапия 2-ой линии.

#### **Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к паклитакселу или любому компоненту, входящему в состав препарата, особенно к макрагола глицерилрицинолеату (полиоксиэтилированному касторовому маслу);
- исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями;
- исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши обусловленной СПИДом;
- Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши.
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст (нет достаточных данных по безопасности и эффективности препарата).

#### **С осторожностью**

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

#### **Применение в педиатрии**

Безопасность и эффективность препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм у детей не установлена.

#### **Способ применения и дозы**

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, например:

- 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 ч до введения препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм
- 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30–60 мин до введения препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30–60 мин до введения препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм.

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Паклитаксел-Келун-Казфарм назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов — 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более чем одной недели) или с тяжелой перифирической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом Паклитаксел-Келун-Казфарм следует снизить дозу на 20% (на 25% у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

### **Рак яичников**

#### ***Терапия первой линии***

- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с последующим введением препарата платины

#### ***Или***

- 1 раз в 3 недели: 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии с последующим введением препарата платины.

#### ***Терапия второй линии (монотерапия)***

- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии.

### **Рак молочной железы**

***Адьювантная терапия*** проводится после стандартного комбинированного лечения.

Препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм вводится в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии. Всего рекомендуется проведение 4-х курсов терапии с интервалом 3 недели.

#### ***Терапия первой линии***

- **монотерапия:** 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели;

#### **комбинированная терапия:**

- С трастузумабом: на следующий день после введения первой дозы трастузумаба – 175 мг/м<sup>2</sup> препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, при хорошей переносимости трастузумаба – сразу же после введения последующих доз трастузумаба.

- С доксорубицином (50 мг/м<sup>2</sup>): через 24 часа после введения доксорубицина - 220 мг/м<sup>2</sup> в виде препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

#### ***Терапия второй линии***

- 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

### **Немелкоклеточный рак легких**

#### ***Комбинированная терапия:***

- 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели

*или*

- 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии, затем - препарат платины, каждые 3 недели.

#### ***Монотерапия***

- 175 мг/м<sup>2</sup> - 225 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

### **Саркома Капоши, обусловленная СПИДом**

#### ***Терапия второй линии***

- 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели или 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 3-х часов каждые 2 недели (45-50 мг/м<sup>2</sup> в неделю). В зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов с далеко зашедшей формой СПИДа, рекомендуются следующие меры:

- снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг;
- применение препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл крови, тромбоцитов – 75 000/мкл;
- при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) при тяжелой периферической нейропатии - уменьшение дозы препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм на 25% при последующих курсах терапии;
- при необходимости – назначение гранулоцитарного колоние стимулирующего фактора (Г-КСФ).

#### **Применение при нарушении функции печени**

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

Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

**Таблица 1: Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени**

Степень печеночной недостаточности			
Активность печеночных трансаминаз		Концентрация билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л	Доза* препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм, мг/м <sup>2</sup>

24-часовая инфузия			
<2×ВГН	и	≤26	135
2-<10×ВГН	и	≤26	100
<10×ВГН	и	28–129	50
≥10×ВГН	или	>129	не рекомендуется
3-часовая инфузия			
<10×ВГН	и	≤22 × ВГН	175
<10×ВГН	и	22–35 × ВГН	135
<10×ВГН	и	35–86 × ВГН	90
≥10×ВГН	или	>86 × ВГН	не рекомендуется

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

ВГН – верхняя граница нормы

### ***Правила приготовления раствора для инфузий***

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

Раствор препарата готовят разведением концентрата до конечной концентрации паклитаксела от 0,3 до 1,2 мг/мл. В качестве разбавляющего раствора могут быть использованы: 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, 5% раствор декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида, 5% раствор декстрозы в растворе Рингера. Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя, причем после фильтрования опалесценция раствора сохраняется.

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

Растворы, полученные разведением препарата 5% раствором декстрозы стабильны в течение 7 дней, растворы, полученные разведением 0,9% раствором натрия хлорида стабильны в течение 14 дней при хранении при температуре от 5 до 25°C.

Приготовлением растворов должен заниматься обученный персонал в специально предназначенной для этого зоне с соблюдением асептических условий.

### **Побочное действие**

Побочные эффекты, как правило, не отличаются по частоте и тяжести при лечении рака яичников, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого или саркомы Капоши. Однако, у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, чаще, чем обычно,

отмечаются и тяжелее протекают инфекции (в том числе, оппортунистические), угнетение кроветворения, фебрильная нейтропения.

#### **Побочные эффекты при монотерапии:**

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со следующей шкалой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

ПРИМЕЧАНИЕ: звездочкой отмечены постмаркетинговые данные о побочных эффектах.

#### ***Со стороны органов кроветворения:***

Очень часто: миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения.

Редко\*: фебрильная нейтропения.

Очень редко\*: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром.

#### ***Со стороны иммунной системы:***

Очень часто: незначительные реакции повышенной чувствительности, в основном проявляющиеся в виде гиперемии («приливов» крови) и кожной сыпи.

Нечасто: выраженные реакции повышенной чувствительности, требующие лечения (например, снижение артериального давления (АД), ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб).

Редко\*: анафилактические реакции (в том числе, с летальным исходом).

Очень редко\*: анафилактический шок.

#### ***Со стороны нервной системы:***

Очень часто: нейротоксичность (главным образом, периферическая нейропатия).

Редко\*: двигательная нейропатия (приводящая к незначительной слабости конечностей).

Очень редко\*: спутанность сознания, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией, эпилептические припадки типа grand mal, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

#### ***Со стороны сердечно-сосудистой системы:***

Очень часто: изменения на ЭКГ, снижение артериального давления (АД).

Часто: брадикардия.

Нечасто: повышение артериального давления (АД), тромбоз, тромбофлебит, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда.

Очень редко\*: фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, шок.

***Со стороны дыхательной системы:***

Редко\*: одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии.

Очень редко\*: кашель.

***Со стороны желудочно-кишечного тракта:***

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, мукозит.

Редко\*: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит.

Очень редко\*: тромбоз брыжеечной артерии, псевдомембранный колит, эзофагит, запор, асцит, анорексия.

***Со стороны печени и желчевыводящих путей:***

Очень редко\*: гепатонекроз (с летальным исходом), печеночная энцефалопатия (с летальным исходом).

***Со стороны органа зрения:***

Очень редко\*: обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушение зрения (мерцательная скотома или глазная мигрень), фотопсия, деструкция стекловидного тела глаза.

Частота неизвестна\*: макулярный отек.

***Со стороны органа слуха:***

Очень редко\*: потеря слуха, шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение), ототоксичность.

***Со стороны кожи, подкожной клетчатки и кожных придатков:***

Очень часто: алопеция.

Часто: временные незначительные изменения кожи и ногтей.

Редко\*: зуд, сыпь, эритема, флебит, воспаление подкожной жировой клетчатки, эксфолиация кожи, некроз и фиброз кожи, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии.

Очень редко\*: синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Частота неизвестна: склеродермия, кожная красная волчанка\*.

***Со стороны костно-мышечной системы:***

Очень часто: артралгия, миалгия.

Частота неизвестна\*: системная красная волчанка.

***Местные реакции:***

Часто: локальный отек, боль, эритема, идурация.

***Со стороны лабораторных показателей:***

Часто: повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы.

Нечасто: повышение концентрации билирубина.

Редко\*: повышение концентрации сывороточного креатинина.

***Прочие:***

Очень часто: присоединение вторичных инфекций.

Нечасто: септический шок.

Редко\*: пневмония, сепсис, астения, общее недомогание, повышение температуры тела, обезвоживание, периферические отеки.

Частота неизвестна\*: синдром лизиса опухоли.

**Побочные эффекты при комбинированной терапии.**

**Препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм + цисплатин при терапии 1-ой линии рака яичников.**

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

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

**Препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм + трастузумаб при терапии рака молочной железы**

При применении препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм в комбинации с трастузумабом для терапии 1-й линии

метастатического рака молочной железы нижеперечисленные побочные эффекты отмечались чаще, чем при монотерапии препаратом Паклитаксел-Келун-Казфарм: сердечная недостаточность, инфекции, озноб, лихорадка, кашель, сыпь, артралгия, тахикардия, диарея, повышение артериального давления (АД), носовое кровотечение, акне, герпетические высыпания, случайные травмы, бессонница, ринит, синусит, реакции в месте введения.

Применение паклитаксела в комбинации с трастузумабом во 2-й линии терапии (после препаратов антрациклинового ряда) приводило к повышению частоты и тяжести нарушений сердечной деятельности (в редких случаях со смертельным исходом) по

сравнению с монотерапией паклитакселом. В большинстве случаев побочные эффекты были обратимы после назначения соответствующего лечения.

### **Препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм + доксорубицин при терапии рака молочной железы**

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

### **Паклитаксел-Келун-Казфарм+лучевая терапия**

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

### **Передозировка**

Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая невропатия, мукозиты. Лечение: симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

Цисплатин. При введении паклитаксела после цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, а клиренс паклитаксела снижается на 20%, чем при введении цисплатина после препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм.

Доксорубицин. При применении препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм в комбинации с доксорубицином может повышаться содержание доксорубицина и его активного метаболита доксорубицинола в сыворотке крови. Такие побочные эффекты, как нейтропения и стоматит, выражены сильнее при применении паклитаксела перед введением доксорубицина, а также при проведении более длительной инфузии, чем рекомендовано.

Субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4:

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм на фоне лечения субстратами (например, мидазолам, буспирон, фелодипин, ловастатин, элетриптан, силденафил, симвастатин, триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, кетоконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир) данных изоферментов.

Прочие взаимодействия:

Повышенный риск развития фатальной системной вакцинной болезни возможен при совместном применении с живыми вакцинами. Применение живых вакцин у пациентов с иммуносупрессией не рекомендовано.

### **Особые указания**

Применение паклитаксела должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм пациентам должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub> – гистаминовых рецепторов. Если паклитаксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить паклитаксел, а затем цисплатин.

### ***Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности.***

Менее, чем у 1% пациентов, несмотря на проведенную премедикацию, при применении паклитаксела отмечались серьезные реакции гиперчувствительности. Частота и тяжесть таких реакций не зависела от дозы и схемы введения препарата. При развитии тяжелых реакций наиболее часто наблюдались удушье, приливы, боль в груди, тахикардия, а также абдоминальные боли, боли в конечностях, повышенное потоотделение, повышение артериального давления (АД).

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм следует немедленно прекратить и при необходимости назначить симптоматическое лечение: в таких случаях нельзя назначать повторные курсы лечения препаратом.

### ***Реакции в месте введения.***

Во время внутривенного введения препарата наблюдались следующие обычно легкие реакции в месте введения: отек, боль в месте введения, эритема, чувствительность в месте введения, уплотнение в месте введения, кровоизлияния, которые могут привести к развитию целлюлита. Такие реакции чаще наблюдались при 24-часовой инфузии, чем при 3-часовой. В некоторых случаях начало таких реакций наблюдалось как во время инфузии, так и через 7-10 дней после нее. ***Миелосупрессия.***

Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) зависит от дозы и схемы применения препарата и является основной токсической реакцией, ограничивающей дозу препарата. Так, например, при введении цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксела в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении паклитаксела в дозе 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии, т.е. длительность инфузии имеет большее влияние на риск развития

миелосупрессии, чем доза. У пациентов с предшествующей рентгенотерапией в анамнезе нейтропения развивалась реже и в более легкой степени, и не усугублялась по мере накопления препарата в организме. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации паклитаксел + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином.

Случаи развития инфекций наблюдались очень часто, иногда со смертельным исходом, включая сепсис, пневмонию и пневмонит. Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые осложненные инфекции. У пациентов с иммуносупрессией, пациенты с ВИЧ-инфекцией и пациенты с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, была отмечена, по меньшей мере, одна оппортунистическая инфекция.

Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, рекомендовано для пациентов, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения.

Снижение числа тромбоцитов ниже 100000/мкл отмечалось, по меньшей мере, раз за время терапии паклитакселом, иногда содержание тромбоцитов было ниже 50000/мкл.

Отмечены также случаи кровотечений, большинство из которых были локальными, и частота их возникновения не связывалась с дозой паклитаксела и схемой введения.

При применении препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначить препарат пациентам с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения паклитакселом, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20% (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%).

#### ***Влияние на сердечно-сосудистую систему***

Снижение, повышение артериального давления (АД) и брадикардия, наблюдающиеся во время введения Паклитаксела, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение артериального давления (АД) и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений реполяризации таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В тяжелых случаях, лечение препаратом Паклитаксел-Келун-Казфарм следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей

жизненно важных функций, особенно, в течение первого часа инфузии Паклитаксела. Если препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Случаи **тяжелых нарушений сердечной проводимости** были отмечены при лечении препаратом Паклитаксел-Келун-Казфарм. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости пациентам следует назначать соответствующую терапию наряду с постоянным ЭКГ-мониторингом сердечно-сосудистой системы.

#### ***Влияние на нервную систему***

Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. При лечении паклитакселом часто отмечается периферическая невропатия, обычно умеренно выраженная. Частота развития периферической невропатии увеличивалась по мере накопления препарата в организме. Случаи парестезии часто наблюдались в виде гиперестезии. При отмеченной тяжелой невропатии рекомендуется снижение дозы на 20% при последующих курсах лечения (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%). Периферическая невропатия может быть причиной прекращения терапии препаратом Паклитаксел-Келун-Казфарм. Симптомы невропатии уменьшались или полностью исчезали в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом. Развитие невропатии при предшествующей терапии не является противопоказанием для назначения препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм. Редко отмечались случаи нарушения вызванного потенциала зрительного нерва у пациентов со стойким повреждением зрительного нерва.

Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Паклитаксел-Келун-Казфарм.

#### ***Влияние на желудочно-кишечный тракт***

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

Редкие случаи нейтропенического энтероколита (тифлита) несмотря на совместное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора наблюдались у пациентов, применяющих препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм в виде монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

#### ***Печеночная недостаточность***

Пациенты с печеночной недостаточностью представляют собой группу риска, связанной с токсичностью побочных эффектов, особенно миелосупрессии 3-4 степени. Следует

установить тщательный контроль за состоянием пациента и, при необходимости, рассмотреть вопрос о корректировке доз препарата.

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

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

#### **Вакцинация.**

При совместном применении препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм и живых вирусных вакцин возможно потенцирование репликации вакцинного вируса и/или могут усиливаться побочные эффекты при применении вакцин, поскольку нормальные защитные механизмы могут быть угнетены по причине применения препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм. Вакцинация живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм, может привести к развитию тяжелых инфекции. Иммунный ответ пациента при введении такой вакцины может быть снижен.

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

#### **Фертильность.**

Принимая во внимание возможный мутагенный эффект от применения паклитаксела, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом Паклитаксел-Келун-Казфарм и в течение 6 месяцев после окончания терапии. Также по причине возможного снижения фертильности у мужчин, может быть рекомендована криоконсервация спермы для возможности зачатия ребенка в будущем.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм содержит этанол, поэтому в период лечения следует воздерживаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами.

Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата Паклитаксел-Келун-Казфарм может также оказать негативное воздействие на способность к концентрации внимания.

Препарат Паклитаксел-Келун-Казфарм является цитотоксическим веществом. При работе с которым необходимо соблюдать осторожность, пользоваться перчатками и избегать попадания препарата на кожу или слизистые оболочки, которые в таких случаях необходимо тщательно промыть мылом и водой, либо (глаза) большим количеством воды.

#### **Форма выпуска**

*Концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/5 мл, 60 мг/10 мл и 100 мг/16,7 мл.*

По 5 мл (для дозировки 30 мг/5 мл), 10 мл (для дозировки 60 мг/10 мл), 16,7 мл (для дозировки 100 мг/16,7 мл) концентрата во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 1 флакону (для дозировки 30 мг/5 мл, 60 мг/10 мл или 100 мг/16,7 мл) вместе с инструкцией по применению на русском языке вкладывают в картонную пачку.

**Условия хранения**

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

**Срок годности**

2 года.

**Условия отпуска из аптек**

Отпускают по рецепту

**Производитель**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек.

**Владелец регистрационного удостоверения**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

**Организация, принимающая претензии потребителей**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru