

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## НЕОТАКСЕЛ (NEOTAXL)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл розчину містить паклітакселу 600 мг;

*допоміжні речовини:* олія рицинова поліетоксильована; етанол безводний; кислота лимонна моногідрат.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* безбарвний або блідо-жовтий розчин.

**Фармакотерапевтична група. Код АТХ.** Антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Таксани. Код АТХ L01C D01.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Паклітаксел є антими́тогеном рослинного походження, що діє на мікротрубочковий апарат клітини. Він стимулює утворення мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує їх, запобігаючи деполімеризації. Унаслідок цього порушується структура і функціонування мережі мікротрубочок, що важливо для життєвих функцій клітини (мітоз). Окрім того, паклітаксел індукує утворення аномальних структур або «зв'язок» мікротрубочок протягом клітинного циклу, а також множинних «зірок» з мікротрубочок під час мітозу.

#### *Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного введення спостерігається двофазне зниження концентрації паклітакселу у плазмі крові.

Фармакокінетика паклітакселу вивчалася після введення препарату у дозах 135 мг/м<sup>2</sup> і 175 мг/м<sup>2</sup> протягом 3 і 24 годин. Середня тривалість періоду напіввиведення під час термінальної фази становила 3-52,7 години, а середній загальний кліренс в організмі – 11,6-24 л/год/м<sup>2</sup>. Спостерігалася тенденція до зниження загального кліренсу паклітакселу в організмі при підвищенні його концентрації у плазмі крові. Середній рівноважний об'єм розподілу паклітакселу становив 198-688 л/м<sup>2</sup>, що свідчить про широкий екстравакулярний розподіл і (або) зв'язування з тканинами. При інфузіях тривалістю 3 години фармакокінетика паклітакселу мала нелінійний характер. При збільшенні доз на 30 % (з 135 мг/м<sup>2</sup> до 175 мг/м<sup>2</sup>) максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) і площа під кривою «концентрація – час» (AUC<sub>0-∞</sub>) збільшилися відповідно на 75 % і 81 %.

Коливання рівнів системної експозиції паклітакселу під час різних курсів терапії були мінімальними.

Кумуляції паклітакселу при багаторазових курсах лікування не було зафіксовано.

89-98 % паклітакселу зв'язується з білками плазми крові. Введення циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенілгідраміну не впливає на зв'язування паклітакселу з білками крові.

Метаболізм паклітакселу у людини ще не повністю вивчений. Із сечею у незміненому вигляді виводиться від 1,3 % до 12 % від введеної дози, що свідчить про інтенсивний позанирковий кліренс. Паклітаксел метаболізується переважно у печінці і виводиться головним чином з фекаліями – до 70 %. Метаболізм паклітакселу відбувається з участю ізоферментів системи цитохрому P450. На даний час відомі 11 метаболітів паклітакселу. З них охарактеризовані 6-гідроксипаклітаксел (26 % введеного препарату), 3'-р-дигідроксипаклітаксел (2 %) та 6-3'-р-гідроксипаклітаксел (6 %). Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується відповідно ізоферментами CYP2C8, CYP3A4 і CYP2C8 та CYP3A4 одночасно. Метаболіти мають меншу цито- та мієлотоксичність порівняно із самим препаратом.

Вплив порушень функцій нирок і печінки на метаболізм паклітакселу при тригодинних інфузіях формально не вивчався. Фармакокінетичні показники в одного пацієнта, який потребував гемодіалізу і застосовував паклітаксел у дозі 135 мг/м<sup>2</sup> шляхом тригодинних введень, не відрізнялися від показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Клінічні характеристики.

### **Показання.**

- *Рак яєчників:*
  - препарат першої лінії для лікування раку яєчників, а також у комбінації з цисплатином при поширеній формі раку яєчників або при залишкових пухлинах після лапаротомії розміром більше 1 см;
  - препарат другої лінії для лікування метастатичного раку яєчників, якщо стандартна терапія препаратами платини виявилася неефективною.
- *Рак молочної залози:*
  - ад’ювантне лікування пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами;
  - первинна хіміотерапія місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози у комбінації з антрациклінами або з трастузумабом у разі виявленої імуногістохімічним методом надекспресії онкопротеїну HER-2 (3+) або ж при наявності протипоказань до терапії антрациклінами;
  - монотерапія метастатичного раку молочної залози після неефективної стандартної терапії.
- *Поширений недрібноклітинний рак легенів* (комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування і/або променевої терапії).
- *Саркома Капоші (СК) у хворих на СНІД* (у хворих на СНІД у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами).

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до паклітакселу або до інших компонентів препарату (особливо макрогліцеролу рицинолеату).
- Нейтропенія (початкова кількість нейтрофілів  $< 1,5 \times 10^9$ /л, у разі саркоми Капоші у хворих на СНІД кількість нейтрофілів  $< 1 \times 10^9$ /л), тромбоцитопенія ( $< 100 \times 10^9$ /л).
- Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.
- Тяжкі порушення функції печінки.

### **Особливі заходи безпеки.**

#### *Інструкції для медичного персоналу*

При роботі з паклітакселом, як і з іншими цитостатичними препаратами, необхідно дотримуватись обережності. Приготуванням розчинів для інфузій має займатися підготовлений персонал у спеціально відведеній зоні з додержанням усіх правил асептики.

Необхідно користуватися захисними рукавичками. Слід уникати потрапляння розчинів паклітакселу на шкіру та слизові оболонки. Якщо це все ж таки трапилось, уражені ділянки шкіри слід промити водою з милом. У цих місцях можливе поколювання, жар і почервоніння шкіри. При потрапленні препарату на слизові оболонки їх необхідно ретельно промити водою. При вдиханні розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння у горлі та нудота. Невикористані розчини, інструменти та матеріали, що були у контакті з паклітакселом, необхідно знищувати згідно з установленою процедурою утилізації відходів, що містять цитотоксичні речовини.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Премедикація циметидином не впливає на кліренс паклітакселу.

При комбінованому лікуванні паклітакселом і цисплатином раку яєчника паклітаксел рекомендується вводити до цисплатину. У цьому разі профіль безпеки такий самий, як і при монотерапії паклітакселом. Якщо ж паклітаксел вводити після цисплатину, спостерігається більш тяжка мієлосупресія, а кліренс паклітакселу знижується приблизно на 20 %. Ризик розвитку ниркової недостатності у хворих на рак яєчників, які одержують комбіновану терапію паклітакселом і цисплатином, вищий, ніж при монотерапії цисплатином.

Оскільки елімінація доксорубіцину і його активних метаболітів може знижуватися при скороченні періоду часу між введеннями паклітакселу і доксорубіцину, при первинній хіміотерапії метастатичного раку молочної залози паклітаксел необхідно вводити через 24 години після доксорубіцину.

Метаболізм паклітакселу частково каталізується ізоферментами CYP2C8 і CYP3A4 системи цитохрому P450. Клінічні дослідження продемонстрували, що головним метаболічним шляхом у людини є CYP2C8-опосередкована трансформація паклітакселу у 6 $\alpha$ -гідроксипаклітаксел. Супутній прийом кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, не уповільнює елімінації паклітакселу з організму людини, тому обидва препарати можна застосовувати одночасно без корекції доз. Інформація про потенційно можливу взаємодію паклітакселу з індукторами та інгібіторами CYP3A4 обмежена, тому необхідна обережність при одночасному призначенні інгібіторів (наприклад, еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу) або індукторів (наприклад, рифампіцину, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу, ефавірензу, невірапіну) ізоферментів CYP2C8 і CYP3A4.

Дослідження фармакокінетики паклітакселу у хворих із саркомою Капоші, які одержували супутню терапію кількома препаратами, свідчать про значне зниження системного кліренсу паклітакселу при одночасному застосуванні нелфінавіру і ритонавіру, але не індинавіру. Інформації щодо взаємодії паклітакселу з іншими інгібіторами протеази недостатньо. Тому паклітаксел необхідно з обережністю призначати пацієнтам, які одержують супутню терапію інгібіторами протеази.

### ***Особливості застосування.***

Лікування паклітакселом необхідно здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів. Оскільки можливі реакції гіперчутливості, в наявності має бути відповідне реанімаційне обладнання. Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів. При комбінованому застосуванні разом з цисплатином паклітакселом слід вводити до цисплатину.

#### ***Тяжкі реакції гіперчутливості***

Після відповідної премедикації тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою та гіпотензією, вимагають необхідного лікування. Ангіоневротичний набряк, генералізована кропив'янка спостерігаються менш ніж у 1 % пацієнтів.

Імовірно, що ці реакції опосередковані гістаміном. У разі тяжких реакцій гіперчутливості інфузію паклітакселу необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування. Повторно таким пацієнтам паклітаксел не слід призначати.

#### ***Пригнічення функції кісткового мозку***

Пригнічення функції кісткового мозку (переважно нейтропенія) є головним дозозлімітуючим фактором. Під час лікування паклітакселом необхідно часто визначати кількість формених елементів крові. Повторні введення препарату дозволяються лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня  $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитів –  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ .

#### ***Тяжкі порушення провідності серця***

Тяжкі порушення провідності серця при лікуванні паклітакселом спостерігалися рідко. У разі значних порушень провідності призначається відповідне лікування, а під час наступних введень паклітакселу проводиться безперервний моніторинг роботи серцевої системи. В усіх інших пацієнтів рекомендується часто контролювати головні показники стану організму, особливо у першу годину введення паклітакселу. Під час введення паклітакселу можливий розвиток артеріальної гіпотензії, гіпертензії і брадикардії.

#### ***Периферична нейропатія***

Хоча периферична нейропатія є частим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом, її тяжкі форми спостерігаються рідко. У тяжких випадках рекомендується знижувати на 20 % всі наступні дози паклітакселу (у хворих на саркомі Капоші – на 25 %).

#### ***Тяжкі порушення функції печінки***

Паклітаксел не рекомендується призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки, оскільки може підвищитися ризик токсичного впливу препарату, зокрема мієлосупресія III-V ступеня.

Оскільки паклітаксел містить етанол, слід враховувати його можливий вплив на центральну нервову систему, а також інші ефекти.

Препарат містить олію рицинову поліетоксильовану, яка може викликати тяжкі алергічні реакції.

### *Псевдомембранозний коліт*

Рідко при лікуванні паклітакселом повідомлялося про розвиток псевдомембранозного коліту, включаючи випадки, коли пацієнти одночасно не лікувалися антибіотиками.

### *Тяжкий мукозит*

У пацієнтів із саркомою Капоші рідко відзначався тяжкий мукозит. Якщо такі реакції з'являються, дозу паклітакселу слід зменшити на 25 %.

### *Інтерстиціальний пневмоніт*

Спостерігається у пацієнтів, які паралельно проходять курс променевої терапії.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Паклітаксел не можна призначати у період вагітності. У результаті досліджень, проведених на тваринах, встановлено, що паклітаксел є ембріотоксичним і фетотоксичним. Також паклітаксел знижує фертильність у дослідях, проведених на щурах.

Жінкам та чоловікам слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом та принаймні 6 місяців після закінчення лікування паклітакселом. У разі необхідності провести кріоконсервацію сперми у чоловіків до початку лікування паклітакселом через можливий розвиток безпліддя.

Якщо в період лікування жінка завагітніла, їй потрібно негайно сповістити про це лікаря.

Невідомо, чи проникає паклітаксел у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

У період лікування паклітакселом слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Необхідно враховувати, що препарат містить етанол, а деякі побічні реакції можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

### *Спосіб застосування та дози.*

До початку лікування паклітакселом усім пацієнтам необхідно отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів за такою схемою:

Таблиця 1

Препарат	Доза	Час прийому
Дексаметазон	20 мг перорально або внутрішньовенно (8-20 мг для пацієнтів із саркомою Капоші)	При пероральному застосуванні: приблизно за 6 і 12 годин до введення паклітакселу. При внутрішньовенному застосуванні: за 30-60 хвилин до введення паклітакселу.
Дифенгідрамін (або еквівалентний антигістамінний препарат)	50 мг внутрішньовенно	За 30-60 хвилин до введення паклітакселу.
Циметидин або ранітидин	300 мг внутрішньовенно 50 мг внутрішньовенно	За 30-60 хвилин до введення паклітакселу.

Розчин паклітакселу необхідно вводити внутрішньовенно краплинно за допомогою інфузійних систем з вбудованими мембранними фільтрами з розміром пор  $\leq 0,22$  мкм.

### Як препарат першої лінії раку яєчників.

Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози паклітакселу:

– паклітаксел у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла водити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі 75 мг/м<sup>2</sup>. Інтервал між курсами лікування становить 3 тижні;

– паклітаксел у дозі 135 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла водити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, потім водити цисплатин у дозі 75 мг/м<sup>2</sup>. Інтервал між курсами лікування становить 3 тижні.

### Як препарат другої лінії раку яєчників

Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай слід призначати не більше 4 курсів з інтервалами 3 тижні.

Ад'ювантна хіміотерапія при раку молочної залози.

Рекомендована доза паклітакселу – 175 мг/м<sup>2</sup>, вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години. Проводити 4 курси лікування, інтервал між курсами становить 3 тижні. Проводити після терапії антрациклінами або циклофосфамідами.

Хіміотерапія першої лінії раку молочної залози.

При застосуванні у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>) паклітаксел вводити через 24 години після доксорубіцину. Рекомендовану дозу паклітакселу 220 мг/м<sup>2</sup> вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години. Інтервал між курсами становить 3 тижні.

При застосуванні у комбінації з трастузумабом рекомендовану дозу паклітакселу 175 мг/м<sup>2</sup> вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години. Інтервал між курсами становить 3 тижні. Вливання паклітакселу можна розпочинати через день після введення першої дози трастузумабу або одразу після наступних доз трастузумабу, якщо попередню дозу трастузумабу пацієнт переніс добре.

Хіміотерапія другої лінії раку молочної залози.

Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м<sup>2</sup> – вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години. Інтервал між курсами становить 3 тижні.

Хіміотерапія поширеного недрібноклітинного раку легені.

Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м<sup>2</sup> – вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі 80 мг/м<sup>2</sup>. Інтервал між курсами становить 3 тижні.

Хіміотерапія саркоми Капоші у хворих на СНІД.

Рекомендована доза препарату становить 135 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через кожні 3 тижні або 100 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через кожні 2 тижні.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел.

Наступні дози паклітакселу необхідно коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнта.

Повторні введення можливі лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня  $\geq 1,5 \times 10^9$ , а тромбоцитів – до рівня  $\geq 100 \times 10^9$ /л. Хворим, у яких спостерігалася тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів була нижчою за  $0,5 \times 10^9$ /л протягом 7 днів і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози слід зменшувати на 20 % (для хворих на саркому Капоші на 25 %).

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції нирок. Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій.

Перед застосуванням концентрат для розчину для інфузій необхідно розвести, дотримуючись правил асептики, 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % розчином глюкози або 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині хлориду натрію або 5 % розчином глюкози у розчині Рінгера до кінцевої концентрації паклітакселу 0,3-1,2 мг/мл.

Готові до застосування розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом основної діючої речовини. Фільтрація не ліквідує каламутність. Розчин паклітакселу необхідно вводити через вбудовані в інфузійні системи мембранні фільтри з розміром пор  $\leq 0,22$  мкм. При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається. Щоб мінімізувати вилучення диетилгексилфталату (ДЕНП) з інфузійних мішків, систем або іншого медичного обладнання з пластифікованого полівінілхлориду, розведені розчини для інфузій слід зберігати у посуді, що не містить ПВХ (пляшках зі скла, поліпропілену, мішках з поліпропілену, поліолефіну) і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можна підключати короткими трубками з полівінілхлориду, це не спричиняє значного вилучення ДЕНП.

Готові до застосування розчини слід водити негайно після приготування, розчини стабільні протягом 27 годин у разі зберігання при кімнатній температурі (приблизно 25 °С). Їх не слід охолоджувати, оскільки при цьому може утворюватись осад.

Приготування інфузійних розчинів для внутрішньовенного введення.

Перед застосуванням концентрат для розчину для інфузій паклітаксел необхідно розвести, додержуючись правил асептики, 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % розчином глюкози або 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині хлориду натрію або 5 % розчином глюкози у розчині Рінгера до кінцевої концентрації 0,3-1,2 мг /мл.

Приготовані розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом основи-носія. Фільтрація не дозволяє ліквідувати каламутність. Розчин паклітакселу необхідно вводити через вбудовані в інфузійні системи мембранні фільтри з розміром пор  $\leq 0,22$  мкм. При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається.

Щоб мінімізувати вилужування диетилгексилфталату (ДЕНП) з інфузійних мішків, систем або іншого медичного обладнання з пластифікованого полівінілхлориду, розведені розчини для інфузій слід зберігати у посуді з матеріалів, що не містять ПВХ (пляшках зі скла, поліпропілену, мішках з поліпропілену, поліолефіну) і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можна підключати короткими трубками з полівінілхлориду, це не спричиняє значного вилужування ДЕНП.

*Рекомендації щодо зберігання препарату після відкриття флакона.*

*Після відкриття флакона перед розведенням:* продемонстрована хімічна та фізична стабільність протягом 28 днів при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору, після першого відкриття концентрований розчин для інфузій можна зберігати протягом не більше 28 днів при температурі не вище 25 °С. Якщо розчин не вводити негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач (медичний персонал).

*Після розведення:* розчин для інфузій є хімічно і фізично стабільним протягом 27 годин при температурі не вище 25 °С.

### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування паклітакселу дітям не встановлені. Не рекомендується для застосування цій категорії пацієнтів

### **Передозування.**

*Симптоми:* пригнічення функції кісткового мозку, периферична нейропатія, запалення слизових оболонок.

*Лікування:* у випадку передозування слід негайно припинити застосування препарату та проводити симптоматичне лікування з контролем вмісту формених елементів крові та стану функцій життєво важливих органів. Антидот паклітакселу невідомий

### **Побічні реакції.**

Частота та інтенсивність побічних ефектів у хворих на рак яєчника, рак молочної залози та недрібноклітинний рак легені суттєво не відрізняються.

*Побічні реакції при монотерапії паклітакселом*

Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом *пригнічення функції кісткового мозку:* тромбоцитопенія; анемія (частота епізодів і тяжкість анемії залежать від початкових рівнів гемоглобіну).

*Периферична нейропатія* може розвинути після першого ж курсу лікування і посилюватися після наступних введень паклітакселу. Іноді вона є причиною відміни терапії паклітакселом. Сенсорна симптоматика послаблюється або зникає через кілька місяців після припинення лікування паклітакселом.

Існуюча нейропатія внаслідок попередньої терапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом. *Тяжкі реакції гіперчутливості* з можливими летальними наслідками (артеріальна гіпотензія, що вимагає терапевтичного втручання; ангіоневротичний набряк, порушення функції дихання, що вимагають застосування бронходилататорів, генералізована кропив'янка); незначні реакції гіперчутливості, головним чином припливи та висипи, що не вимагають терапевтичного втручання і відміни терапії паклітакселом.

*Місцеві реакції:* у місцях ін'єкцій може спостерігатися локальний набряк, біль, еритема та індурація.

Випадкова екстравазація може спричинити целюліт. Можливі зміни пігментації шкіри. Є повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введень препарату.

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія, кардіоміопатія, асимптоматична вентрикулярна тахікардія, артеріальна гіпотензія, тромбоз, тромбофлебіт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, мукозити, непрохідність кишечника, перфорація, ішемічний коліт, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, панкреатит. Спостерігалось значне (у 5 разів і більше порівняно з нормою) підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази і білірубну. Також були повідомлення про некроз печінки і печінкову енцефалопатію у пацієнтів, які лікувалися паклітакселом.

*З боку скелетно-м'язової системи:* артралгія, міалгія.

*Побічні реакції при монотерапії паклітакселом шляхом тригодинних інфузій*

*Інфекції та інвазії:* інфекції (переважно сечового тракту і верхніх відділів дихальних шляхів, включаючи простий герпес, оральний кандидоз, фарингіт, риніт), у поодиноких випадках – з летальним наслідком; застуда, тяжкі інфекції, септичний шок, пневмонія, перитоніт, сепсис.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* мієлосупресія, тяжка нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, тяжка лейкопенія, кровотечі, нейтропенічна гарячка, тяжка анемія, фебрильна нейтропенія, гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

*З боку імунної системи:* незначні реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипи), реакції гіперчутливості уповільненого типу, серйозні реакції гіперчутливості, що вимагають вживання терапевтичних заходів (зокрема артеріальна гіпотензія, ангіоневротичний набряк, респіраторний дистрес, генералізована кропив'янка, озноб, біль у спині, біль у грудях, тахікардія, абдомінальний біль, біль у кінцівках, профузне потовиділення та артеріальна гіпертензія), анафілактичні реакції, анафілактичний шок (включаючи реакції гіперчутливості з летальним наслідком).

*З боку обміну речовин, метаболізму:* анорексія, втрата та збільшення ваги, синдром лізису пухлини.

*Психіатричні розлади:* стан сплутаності свідомості.

*З боку нервової системи:* нейропатія (переважно периферична нейропатія), парестезія, сонливість, депресія, тяжка нейропатія (переважно периферична нейропатія), нервозність, безсоння, порушення мислення, гіпокінезія, порушення ходи, гіпестезія, спотворення смаку, моторна нейропатія (що виявляється у помірно вираженій слабкості дистальних м'язів), вегетативна нейропатія (що призводить до паралітичної непрохідності кишечника та ортостатичної гіпотензії), великі епілептичні напади (and mal), судоми, енцефалопатія, запаморочення, головний біль, атаксія; судоми ніг.

*З боку органів зору:* сухість очей; послаблення зору; дефект поля зору; ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома), особливо у пацієнтів, які одержували дози вище рекомендованих; макулярний набряк; фотопсія; плаваючі помутніння скловидного тіла.

*З боку органів слуху і лабіринту:* ототоксичні ураження, втрата слуху, шум у вухах, вертиго.

*З боку серцевої системи:* брадикардія, тахікардія, підвищене серцебиття, непритомність, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, атріовентрикулярна блокада і непритомність, кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія у поєднанні з бігемінією, аритмія, екстрасистолія, серцева недостатність, фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія.

*З боку судинної системи:* артеріальна гіпотензія, вазодилатація (припливи), артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт, шок, флебіти.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* носова кровотеча, дихальна недостатність, емболія легеневої артерії, фіброз легенів, інтерстиціальний пневмоніт, задишка, плевральний випіт, кашель, легенева гіпертензія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок, стоматит, біль у животі, сухість у роті, виразки у роті, мелена, диспепсія, обструкція кишечника, перфорація кишечника, ішемічний коліт, гострий панкреатит, мезентеріальний тромбоз, псевдомембранозний коліт, нейтропенічний коліт, асцити, езофагіт, запор, гіпогідратація.

*З боку гепатобіліарної системи:* некроз печінки, печінкова енцефалопатія (відзначалися випадки з летальним наслідком).

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* алопеція, транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри, сухість шкіри, акне, зміни кольору нігтів, свербіж, висипи, еритема, набряк, синдром Стівенса-Джонсона, епідермальний некроліз, мультиформна еритема, екзофоліативний дерматит, кропив'янка, оніхолізіс (пацієнтам, які одержують паклітаксел, необхідно носити одяг з довгими рукавами і довгі штани для захисту від сонця рук і ніг), фолікуліт, склеродермія; рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введень препарату.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* артралгія, міалгія, біль у кістках, міастенія, біль у спині, системний червоний вовчак.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* дизурія, ниркова недостатність.

*Загальні розлади та порушення у місці введення:* астенія, біль, набряк, включаючи периферичний та обличчя, реакції у місці ін'єкцій (включаючи локалізований набряк, біль, еритему, індурацію, слабкість, втрату кольору та набряк шкіри; випадкова екстравазація може спричинити целюліт, фіброз шкіри і некроз шкіри), підвищення температури тіла, дегідратація, астенія, набряк, нездужання.

*Лабораторні показники:* значне підвищення рівнів ферментів печінки – АСТ, АЛТ і лужної фосфатази, значне підвищення рівня білірубину, підвищення рівня креатиніну крові.

#### *Побічні реакції при комбінованій хіміотерапії*

Нейротоксичність, головним чином периферична нейропатія, спостерігається частіше і є більш тяжкою при вливанні 175 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу протягом 3 годин, ніж при вливанні 135 мг/м<sup>2</sup> протягом 24 годин, коли паклітаксел застосовували у комбінації з цисплатином. У хворих на рак яєчників, які одержували хіміотерапію першої лінії паклітакселом шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином, частота і тяжкість нейротоксичних ефектів, артралгії/міалгії і реакцій гіперчутливості були вищими, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. Частота і тяжкість мієлосупресії були нижчими у пацієнтів, які одержували паклітаксел шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином порівняно з пацієнтами, які одержували циклофосфамід у поєднанні з цисплатином.

При хіміотерапії першої лінії метастатичного раку молочної залози частота і тяжкість нейтропенії, анемії, периферичної нейропатії, артралгії/міалгії, астенії, пропасниці та діареї були вищими при введенні паклітакселу у дозі 220 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину у дозі 50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла порівняно зі стандартною терапією 5-фторурацилом (500 мг/м<sup>2</sup>), доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>) і циклофосфамідом (500 мг/м<sup>2</sup>) (схема FАС). Частота і тяжкість нудоти і блювання при терапії паклітакселом (220 мг/м<sup>2</sup>) і доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>) були нижчими, ніж при лікуванні за схемою FАС. Частково це може пояснюватися застосуванням кортикостероїдів. При хіміотерапії першої лінії паклітакселом шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з трастузумабом частота зазначених нижче небажаних ефектів (незалежно від їхнього причинного зв'язку з терапією паклітакселом або трастузумабом) у хворих на метастатичний рак молочної залози була вищою, ніж при монотерапії паклітакселом: серцева недостатність, інфекції, озноб, пропасниця, кашель, висипи, артралгія, тахікардія, діарея, артеріальна гіпертензія, носові кровотечі, вугри, простий герпес, випадкові травми, риніт, синусит, реакції у місцях ін'єкції. Частота серйозних побічних ефектів при комбінованій хіміотерапії паклітакселом і трастузумабом і монотерапії паклітакселом була порівняльною. Порушення скорочувальної здатності серця спостерігалися у 15 % хворих на метастатичний рак молочної залози, які одержували доксорубіцин у поєднанні з паклітакселом, і у 10 % хворих, які одержували стандартну терапію 5-фторурацилом, доксорубіцином і циклофосфамідом (схема FАС). У разі комбінованої хіміотерапії трастузумабом і паклітакселом частота і тяжкість порушень функції серця у хворих, які раніше одержували антрацикліни, були вищими, ніж при монотерапії паклітакселом.

#### *Побічні реакції у хворих на СНД із саркомою Капоші*

За винятком побічних ефектів з боку системи кровотворення і печінки, частота і тяжкість небажаних ефектів у пацієнтів з саркомою Капоші і хворих з іншими солідними пухлинами, які одержували монотерапію паклітакселом, була порівняльною.

Пригнічення функції кісткового мозку було головним дозолімітуючим токсичним ефектом. Найістотнішим проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Також спостерігалися наступні побічні реакції: тяжка нейтропенія, нейтропенічна гарячка, сепсис, тромбоцитопенія, кровотечі, анемія, підвищення рівнів білірубину, лужної фосфатази, АСТ та АЛТ.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2С до 8 С. Зберігати у недоступному для дітей місці

Приготований розчин стабільний протягом 27 годин у разі зберігання при температурі 25С. Його не слід охолоджувати, оскільки при цьому може утворюватись осад.



З мікробіологічної точки зору препарат слід застосовувати негайно. Якщо інфузійний розчин не був застосований одразу ж, слід дотримуватися терміну та умов його зберігання.

**Несумісність.** Олія рицинова поліетоксильована, що входить до складу препарату, може вилужувати диетилгексилфталат (DEHP) з пластифікованого полівінілхлориду. Інтенсивність цього процесу залежить від тривалості дії і концентрації рицинової олії. Тому при розведенні, зберіганні і введенні препарату слід користуватися інструментарієм, що не містить полівінілхлориду.

Не застосовувати з іншими розчинами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.** Флакони по 5 мл (30 мг), 16,67 мл (100 мг), 41,7 мл (250 мг), 25 мл (150 мг), 35 мл (210мг), по 1 флакону в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Венус Ремедіс Лімітед / Venus Remedies Limited.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Хілл Топ Індустріал Естейт, Джармаджрі, ЕРІР Фрейз-І (Екстн.), Батолі Калан, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш 173205, Індія / HillTop IndustrialEstate, JharmajriERIP Phase-I (Extn), BhatoliKalan, Baddi, Distt Solan, Himachal Pradesh 173205, India