

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ПАКЛІМЕДАК**  
**(PACLIMEDAC)**

**Склад:**

*діюча речовина:* паклітаксел;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить паклітакселу 6 мг;

*допоміжні речовини:* олія рицинова поліетоксильована, етанол безводний, кислота лимонна безводна.

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

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження.

Таксани.

Код АТС L01C D01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

▣ *Рак яєчників.* Для терапії першої лінії карциноми яєчників паклітаксел показаний у комбінації з цисплатином пацієнтам з прогресуючим захворюванням або залишковою пухлиною більше 1 см після лапаротомії.

Для терапії другої лінії карциноми яєчників паклітаксел показаний для лікування карциноми яєчника з метастазами після невдалого стандартного лікування препаратами, що містять платину.

▣ *Рак молочної залози.* При ад'ювантній терапії паклітаксел показаний для лікування карциноми молочної залози з ураженням лімфовузлів після лікування антрацикліном і циклофосфамідом (АЦ). Слід розглядати ад'ювантну терапію паклітакселом як альтернативу пролонгованому лікуванню АЦ.

Паклітаксел показаний для початкового лікування локальної прогресуючої карциноми молочної залози або карциноми молочної залози з метастазами як у комбінації з антрацикліном для пацієнтів, яким підходить лікування антрацикліном, так і в комбінації з трастузумабом для пацієнтів з гіперекспресією HER-2 на рівні 3+ за результатами імуногістохімічних досліджень і для пацієнтів, яким лікування антрацикліном не підходить.

Паклітаксел застосовується для лікування метастатичного раку молочної залози, якщо стандартна терапія препаратами антрациклінового ряду протипоказана або виявилася неефективною.

▣ *Недрібноклітинний рак легені.* Комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування і (або) променевої терапії.

▣ *Саркома Капоші у хворих на СНІД:* паклітаксел показаний для лікування пацієнтів з прогресуючою, пов'язаною зі СНІДом, саркомою Капоші (СК), у яких було неефективним попереднє лікування ліпосомальним антрацикліном.

**Протипоказання.**

▣ Паклітаксел протипоказаний хворим, у яких раніше відзначалися реакції гіперчутливості на паклітаксел або будь-який інший компонент лікарського препарату, особливо олії рицинової поліоксєтильованої.

▣ Паклітаксел не слід застосовувати для лікування хворих із початковим вмістом нейтрофілів менше  $1,5 \times 10^9$  /л (менше  $1 \times 10^9$  /л для хворих на саркому Капоші).

▣ Порушення функції печінки.

▣ Вірусні інфекції, захворювання серцево-судинної системи.

**Спосіб застосування та дози.**

Перед початком лікування паклітакселом для всіх пацієнтів слід здійснити премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і антагоністами H<sub>2</sub>, наприклад, за схемами, наведеними в таблиці 1.

Таблиця 1

Лікарський засіб	Доза	Проміжок часу до введення паклітакселу
Дексаметазон	20 мг перорально* або внутрішньовенно	при пероральному застосуванні: приблизно за 12 і 6 годин або при внутрішньовенному введенні: за 30-60 хв
Дифенгідрамін**	50 мг внутрішньовенно	30-60 хв
Циметидин	300 мг внутрішньовенно	30-60 хв
або		
Ранітидин	50 мг внутрішньовенно	30-60 хв

\*8-20 мг для хворих наСКЛ.

\*\* Еквівалент антигістамінного засобу (наприклад, хлорфенірамін).

Паклітаксел слід вводити крізь вбудований у катетер мікропористий мембранний фільтр із розміром отворів □ 0,22 мкм.

### Рак яєчника

#### *Терапія першої лінії раку яєчників.*

Рекомендують комбіновану схему паклітакселу і цисплатину. Залежно від тривалості інфузії рекомендують застосування двох доз паклітакселу:

- 175 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 3 годин з подальшим введенням 75 мг/м<sup>2</sup> цисплатину, терапію повторюють з інтервалом у 3 тижні;
- 135 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу у вигляді інфузії протягом 24 годин, з наступним введенням 75 мг/м<sup>2</sup> цисплатину, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування.

#### *Терапія другої лінії раку яєчників.*

Рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування.

### Рак молочної залози

#### *Ад'ювантна хіміотерапія карциноми молочної залози.*

Рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні в ході 4 курсів лікування після лікування АЦ.

#### *Терапія першої лінії карциноми молочної залози.*

Якщо паклітаксел застосовують у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>), то паклітаксел слід вводити через 24 години після введення доксорубіцину. Рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для внутрішньовенного введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування. У комбінації з трастузумабом рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для внутрішньовенного введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування. У комбінації з трастузумабом введення паклітакселу у вигляді інфузії можна розпочинати через день після введення першої дози трастузумабу або безпосередньо після введення наступної дози трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу добре переносилася пацієнтом.

#### *Терапія другої лінії карциноми молочної залози.*

Рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування.

### Недрібноклітинний рак легенів

Рекомендована доза паклітакселу становить 100 мг/м<sup>2</sup> для введення протягом 3 годин, з наступним введенням 80 мг/м<sup>2</sup> цисплатину, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування.

### Хіміотерапія саркоми Капоші (СК) у хворих на СНІД

Рекомендована доза паклітакселу становить 100 мг/м<sup>2</sup> для введення у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 3 годин кожні 2 тижні.

Слід вводити дози паклітакселу згідно індивідуальної переносимості кожного пацієнта.

Не слід проводити лікування паклітакселом повторно до тих пір, поки кількість нейтрофілів не буде становити  $\square 1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $\square 1 \times 10^9/\text{л}$  для хворих на СК), а кількість тромбоцитів не буде становити  $\square 100 \times 10^9/\text{л}$  ( $\square 75 \times 10^9/\text{л}$  для хворих на СК). Якщо у пацієнтів розвивається тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  протягом 7 днів або більше) або тяжка периферична невропатія, для подальших курсів лікування дозу слід зменшити на 20 % (на 25 % – для хворих на СК).

*Пацієнти з порушеною функцією печінки.* Неповні доступні на теперішній час дані дають можливість рекомендувати корекцію доз даного препарату для пацієнтів з ураженнями печінки легкого або середнього ступеня.

Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки не слід призначати паклітаксел.

### *Приготування розчину для інфузії.*

До початку інфузії паклітаксел необхідно розбавити в асептичних умовах. Паклітаксел розбавляють 0,9 % розчином NaCl або 5 % розчином глюкози, або 5 % розчином глюкози/0,9 % розчином NaCl або розчином Рингера плюс 5 % розчином глюкози до концентрації 0,3–1,2 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність розбавленої інфузії при температурі 25 °С зберігається протягом 72 годин. З мікробіологічної точки зору, даний препарат необхідно застосувати негайно. Якщо даний продукт не застосований негайно, то споживач відповідає за тривалість зберігання при застосуванні та за умови до застосування.

Після розведення розчин може бути каламутним. Це відбувається через наповнювач препарату і не видаляється фільтрацією. Паклітаксел слід вводити через вбудований у катетер фільтр з мікропористою мембраною з діаметром отворів не більше 0,22 мкм. Тестування інфузійної системи з використанням вбудованого фільтра не виявило значущої втрати ефективності препарату.

Зареєстровано декілька повідомлень про випадки появи осаду під час введення інфузії паклітакселу, зазвичай наприкінці 24-годинної інфузії. Навіть якщо причина осадження невідома, осад може з'явитися через можливе перенасичення розчину. З метою зменшення ризику осадження після розведення слід застосовувати паклітаксел якомога швидше, а також необхідно уникати надмірної вібрації або струшування. Перед використанням інфузійної системи необхідно ретельно промити. Необхідно часто перевіряти зовнішній вигляд розчину під час введення інфузії, а при появі осаду інфузію слід припинити.

Для того, щоб мінімізувати вплив на пацієнтів ДЕГФ (ді-(2-етилгексил)фталату), який може вилугуватися з інфузійних мішків, інфузійних систем та іншого медичного обладнання з полівінілхлориду, розбавлений розчин паклітакселу для інфузій слід зберігати у флаконах, що не містять ПВХ (скляних, поліпропіленових), або пластикових контейнерах (поліпропіленових, поліолефінових), і вводити через інфузійні системи з поліетиленовим покриттям. Використання фільтрів (наприклад, Ivex-2) з невеликими вхідними і вихідними отворами з ПВХ не призводить до значущого вилуговування ДЕГФ.

Зберігання невідкритих флаконів у холодильнику може призводити до появи осаду, який знову розчиняється при невеличкому струшуванні флакона або без нього, якщо препарат досягне кімнатної температури. Це не впливає на якість даного продукту. Слід викинути флакон, якщо розчин залишається каламутним або якщо в ньому знаходиться нерозчинний осад.

Після використання багаторазових голок для ін'єкцій і відбору продукту мікробна, хімічна і фізична стабільність препарату у флаконі зберігається до 28 днів при температурі 25 °С. Споживач відповідає за інші умови щодо зберігання даного препарату.

Не рекомендовано застосування стержня або голки для флаконів, оскільки можна пошкодити пробку, що призводить до втрати стерильності.

### **Побічні реакції.**

Якщо не вказано інше, частота і тяжкість зареєстрованих побічних ефектів були загалом подібні у пацієнтів, що одержували паклітаксел для лікування карциноми яєчників або молочної залози, або ДРЛ. Вік не впливав на жодний із спостережуваних видів токсичності.

Мієлосупресія є найбільш розповсюдженим клінічно значущим побічним ефектом. Тяжка нейтропенія ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) спостерігалася у 28 % пацієнтів, але випадків гарячки не зареєстровано. Тільки у 1 % пацієнтів спостерігалася тяжка нейтропенія протягом  $\geq 7$  днів. Тромбоцитопенія спостерігалася у 11 % пацієнтів. У 3 % пацієнтів надир кількості тромбоцитів становив  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  як мінімум один раз протягом даного дослідження. Анемія спостерігалася у 64 % пацієнтів, але вона була тяжкою ( $\text{Hb} < 5 \text{ ммоль/л}$ ) тільки у 6 % пацієнтів. Частота і тяжкість анемії пов'язані з базовими показниками гемоглобіну.

Нейротоксичність, в основному периферична невропатія, ймовірно, виникає часто і є більш тяжким побічним ефектом, що розвивається при інфузії 175 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу протягом 3 годин (у 85 % випадків – нейротоксичність, у 15 % випадків – тяжка), ніж при інфузії 135 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу протягом 24 годин (у 25 % випадків – периферична невропатія, у 3 % – тяжка) у комбінації паклітакселу з цисплатином.

Виявлене очевидне зростання частоти тяжкої нейротоксичності у пацієнтів з ДРЛ і карциномою яєчників при лікуванні інфузією паклітакселу протягом 3 годин з подальшим введенням цисплатину. Периферична невропатія може виникати протягом першого курсу лікування, а стан може погіршуватися з підвищенням системного контакту з паклітакселом. Периферична невропатія вимагала припинення лікування паклітакселом у декількох випадках. Сенсорні симптоми покращуються або зменшуються протягом декількох місяців після припинення введення паклітакселу. Наявна невропатія в результаті попереднього лікування не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

Артралгію або міалгію спостерігали у 60 % пацієнтів, і у 13 % пацієнтів вона була тяжкою.

Серйозні реакції гіперчутливості з можливим летальним результатом (визначені як артеріальна гіпотензія, що потребує лікування, ангіоневротичний набряк, синдром гострої дихальної недостатності, що потребує лікування бронходилататорами, або генералізована кропив'янка) спостерігалися у 2 пацієнтів ( $< 1$  % всіх пацієнтів). У 34 % пацієнтів (17 % всіх курсів лікування) виникали легкі реакції гіперчутливості. Такі легкі реакції, переважно припливи і висипання, не потребували лікування або відміни паклітакселу.

Реакції в місці ін'єкції при внутрішньовенному введенні можуть призвести до місцевого набряку, болю, еритеми і затвердіння. В окремих випадках екстравазація може призвести до целюліту. Зареєстровано декілька повідомлень про лущення та/або відшаровування шкіри, пов'язані з крововиливом. Також може змінюватися колір шкіри. Рідко повідомлялося про шкірні реакції, так звані місцеві запальні реакції в ділянці попередніх крововиливів після введення паклітакселу. Дотепер не існує специфічного лікування реакцій транссудації.

У деяких випадках, розвиток реакції у місці ін'єкції спостерігався або під час тривалого вливання препарату або аж через 7-10 днів.

У таблиці 2 наведено перелік побічних ефектів, що супроводжують монотерапію паклітакселом у вигляді інфузії протягом 3 годин у випадку метастазуючої пухлини, і побічних ефектів, про які зареєстровано повідомлення в ході постмаркетингового застосування\* паклітакселу.

Частоту побічних ефектів визначено за такими критеріями:

дуже поширені ( $> 1/10$ ), поширені ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), непоширені ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко поширені ( $> 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/10\,000$ ), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

У кожній групі за частотою побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості.

Таблиця 2

<i>Інфекції та інвазії</i>	<i>Дуже поширені:</i> інфекції (переважно інфекції сечових шляхів та інфекції верхніх дихальних шляхів) із зареєстрованими повідомленнями про випадки летального результату. <i>Непоширені:</i> септичний шок. <i>Рідко поширені*:</i> сепсис*, перитоніт*, пневмонія*.
----------------------------	---

<p>З боку системи крові</p> <p>З боку імунної системи</p>	<p><i>Дуже поширені:</i> мієлосупресія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, кровотеча.</p> <p><i>Рідко поширені*:</i> гарячкова нейтропенія*.</p> <p><i>Дуже рідко поширені*:</i> гостра мієлоїдна лейкемія*, синдром мієлодисплазії*.</p> <p><i>Дуже поширені:</i> легкі реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипання).</p> <p><i>Непоширені:</i> клінічно значущі реакції гіперчутливості, що потребують лікування (наприклад, артеріальна гіпотензія, ангіоневротичний набряк, синдром гострої дихальної недостатності, генералізована кропив'янка, озноб, біль у спині, біль у грудях, тахікардія, біль у животі, біль у кінцівках, підвищення потовиділення та артеріальна гіпертензія).</p> <p><i>Рідко поширені*:</i> анафілактичні реакції*.</p> <p><i>Дуже рідко поширені*:</i> анафілактичний шок*.</p>
<p>Метаболічні порушення</p>	<p><i>Дуже рідко поширені*:</i> анорексія*.</p> <p><i>Частота невідома:</i> синдром лізису пухлини*.</p>
<p>Психічні порушення</p>	<p><i>Дуже рідко поширені*:</i> сплутаність свідомості*.</p>
<p>З боку нервової системи</p>	<p><i>Дуже поширені:</i> нейротоксичність (переважно периферична невропатія).</p> <p><i>Рідко поширені*:</i> моторна невропатія (з незначною периферичною слабкістю)*.</p> <p><i>Дуже рідко поширені*:</i> великі епілептичні напади*, автономна невропатія (що призводить до паралічного завороту кишок та ортостатичної гіпотензії)*, енцефалопатія*, конвульсії*, запаморочення*, атаксія*, головний біль*.</p>
<p>З боку органів зору</p>	<p><i>Дуже рідко поширені*:</i> неврит зорового нерва та/або порушення зору (очна мігрень)*, особливо у пацієнтів, які отримували вищі дози, ніж рекомендовано.</p> <p><i>Частота невідома:</i> макулярний набряк*, фотопсія*, плаваючі помутніння склистого тіла*.</p>
<p>З боку органів слуху</p>	<p><i>Дуже рідко поширені*:</i> втрата слуху*, ототоксичність*, дзвін у вухах*, запаморочення*.</p>
<p>З боку серця</p>	<p><i>Поширені:</i> брадикардія.</p> <p><i>Непоширені:</i> інфаркт міокарда, атріовентрикулярна блокада та синкопе, кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія з екстрасистолюю.</p> <p><i>Рідко поширені:</i> серцева недостатність.</p> <p><i>Дуже рідко поширені*:</i> мерехтіння передсердь*, суправентрикулярна тахікардія*.</p>
<p>З боку судинної системи</p>	<p><i>Дуже поширені:</i> артеріальна гіпотензія.</p> <p><i>Непоширені:</i> тромбоз, артеріальна гіпертензія, тромбофлебіт.</p> <p><i>Дуже рідко поширені*:</i> шок*.</p> <p><i>Частота невідома:</i> флебіт*.</p>
<p>З боку дихальної системи</p>	<p><i>Рідко поширені*:</i> дихальна недостатність*, легенева емболія*, фіброз легень*, інтерстиціальна пневмонія*, задишка*, плевральний випіт*.</p> <p><i>Дуже рідко поширені*:</i> кашель*.</p>
<p>З боку травного тракту</p>	<p><i>Дуже поширені:</i> пронос, блювання, нудота, мукозит.</p> <p><i>Рідко поширені*:</i> кишкова непрохідність*, перфорація кишки*, ішемічний коліт*, панкреатит*.</p> <p><i>Дуже рідко поширені*:</i> тромбоз брижових судин*, псевдомембранозний коліт*, нейтропенічний коліт*, асцити*, езофагіт*, запор*.</p>

<p><i>З боку гепатобіліарної системи</i></p> <p><i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i></p>	<p><i>Дуже рідко поширені*</i>: печінковий некроз*, печінкова енцефалопатія* (обидва із зареєстрованими повідомленнями про випадки летального результату).</p> <p><i>Дуже поширені</i>: алопеція.</p> <p><i>Поширені</i>: транзиторні, незначні зміни нігтів та шкіри.</p> <p><i>Рідко поширені*</i>: свербіж*, висипання*, еритема*.</p> <p><i>Дуже рідко поширені*</i>: синдром Стівенса-Джонсона*, епідермальний некроліз*, мультиформна еритема*, ексфоліативний дерматит*, кропив'янка*, оніхоліз* (пацієнтам, які одержують даний препарат, слід захищати руки і ноги від сонця).</p> <p><i>Частота невідома</i>: склеродермія.</p>
<p><i>З боку кістково-м'язової системи</i></p>	<p><i>Дуже поширені</i>: артралгія, міалгія.</p> <p><i>Частота невідома</i>: системний червоний вовчак*.</p>
<p><i>Загальні порушення і реакції в місці введення</i></p>	<p><i>Поширені</i>: реакції в місці введення ін'єкції (включаючи локалізований набряк, біль, еритему, затвердіння, випадкова екстравазація може призводити до целюліту, фіброзу шкіри і некрозу шкіри).</p> <p><i>Рідко поширені</i>: гіпертермія*, зневоднення*, слабкість*, набряк*, нездужання.</p>
<p><i>Лабораторні показники</i></p>	<p><i>Поширені</i>: виражене підвищення рівня АСТ (СГОТ), виражене підвищення рівня лужної фосфатази.</p> <p><i>Непоширені</i>: виражене підвищення рівня білірубіну.</p> <p><i>Рідко поширені</i>: підвищення рівня креатиніну в крові*.</p>

\*побічні ефекти, про які зареєстровано повідомлення в ході постмаркетингового застосування паклітакселу.

У пацієнтів з раком молочної залози, які одержували паклітаксел для ад'ювантної терапії після лікування АЦ, спостерігалися алергічні реакції, нейротоксичність, артралгія/міалгія, анемія, інфекція, гарячка, нудота /блювання і діарея, частіше порівняно з пацієнтами, які одержували тільки АЦ. Частота даних побічних реакцій узгоджувалася з монотерапією паклітакселом, як повідомлялося вище.

### *Комбіноване лікування*

Зареєстрована вища зустрічальність і більш тяжка форма нейротоксичності, артралгії/міалгії та гіперчутливості у пацієнтів, які одержували паклітаксел у вигляді 3-годинної інфузії з наступним введенням цисплатину при хіміотерапії першої лінії карциноми яєчників, ніж у тих, кого лікували циклофосфамідом з наступним введенням цисплатину. Мієлосупресія виникає не так часто і є легшою при інфузії паклітакселу протягом 3 годин з наступним введенням цисплатину, порівняно з лікуванням циклофосфамідом з наступним введенням цисплатину.

При хіміотерапії першої лінії раку молочної залози з метастазами спостерігалися більш тяжкі випадки нейтропенії, анемії, периферичної невропатії, артралгії/міалгії, астенії, гарячки і діареї, часто вказані випадки виникали, якщо паклітаксел (220 мг/м<sup>2</sup>) вводили 3-годинною інфузією через 24 години після введення доксорубіцину (50 мг/м<sup>2</sup>) порівняно зі стандартним лікуванням ФДЦ (500 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацилу, 50 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину, 500 мг/м<sup>2</sup> циклофосфаміду). Рідше спостерігали такі побічні ефекти як нудота і блювання, і вони були легшими при схемі лікування паклітакселом (220 мг/м<sup>2</sup>)/доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>) порівняно зі стандартною схемою лікування ФДЦ. Застосування кортикостероїдів, можливо, сприяло зменшенню кількості побічних ефектів, а також полегшенню нудоти і блювання в групі, яка одержувала паклітаксел /доксорубіцин.

При введенні паклітакселу з трастузумабом у вигляді інфузії протягом 3 годин для лікування першої лінії пацієнтів з карциномою молочної залози з метастазами наступні побічні ефекти зареєстровані частіше, ніж при монотерапії паклітакселом (без урахування відношення до паклітакселу або трастузумабу): серцева недостатність (8 % проти 1 %), інфекція (46 % проти 27 %), озноб (42 % проти 4 %), гарячка (47 % проти 23 %), кашель (42 % проти 22 %), висипання (39 % проти 18 %), артралгія (37 % проти 21 %), тахікардія (12 % проти 4 %), діарея (45 % проти 30 %), артеріальна гіпертензія (11 % проти 3 %), носова кровотеча

(18 % проти 4 %), акне (11 % проти 3 %), простий герпес (12 % проти 3 %), випадкова травма (13 % проти 3 %), безсоння (25 % проти 13 %), риніт (22 % проти 5 %), синусит (21 % проти 7 %) і реакції в місці ін'єкції (7 % проти 1 %). Деякі із вказаних відмінностей частоти можуть бути віднесені до більшої кількості і тривалості курсів лікування комбінацією паклітакселу/трастузумабу порівняно з монотерапією паклітакселом. Зареєстровані повідомлення про тяжкі побічні ефекти при застосуванні подібних схем лікування паклітакселом/трастузумабом і при монотерапії паклітакселом.

При введенні доксорубіцину в комбінації з паклітакселом при лікуванні карциноми молочної залози з метастазами спостерігали атипове скорочення серця (зменшення фракції викиду лівого шлуночка  $\geq 20$  %) у 15 % пацієнтів порівняно з 10 % пацієнтів, які одержували стандартну схему лікування ФДЦ. Застійну серцеву недостатність спостерігали у  $< 1$  % як при лікуванні паклітакселом/доксорубіцином, так і при стандартному лікуванні ФДЦ. Введення трастузумабу в комбінації з паклітакселом у пацієнтів, які попередньо одержували антрацикліни, показало зростання частоти і тяжкості серцевої дисфункції порівняно з монотерапією паклітакселом.

Зареєстровані повідомлення про випадки радіаційного пневмоніту в пацієнтів, які одержували супутню радіотерапію.

#### *Пов'язана зі СНІДом саркома Капоші*

За винятком гематологічних і печінкових побічних ефектів, частота і тяжкість побічних ефектів загалом подібні у хворих на СК і пацієнтів, які одержували монотерапію паклітакселом для лікування інших солідних пухлин.

#### *Розлади з боку крові та лімфатичної системи*

Мієлосупресія була основним видом обмежуючої дозу токсичності. Нейтропенія є найважливішим видом гематологічної токсичності. Під час початкового лікування тяжка нейтропенія зустрічається ( $< 0,5 \times 10^9$ ) у 20 % пацієнтів. Протягом всього періоду лікування тяжку нейтропенію спостерігали у 39 % пацієнтів. Нейтропенію спостерігали протягом  $> 7$  днів у 41 % пацієнтів і протягом 30-35 днів у 8 % пацієнтів. Протягом 35 днів дана нейтропенія зникала у всіх обстежених пацієнтів. Частота нейтропенії 4 ступеня тяжкості, яка тривала  $> 7$  днів, становила 22 %.

Зареєстровано повідомлення про випадки нейтропенічної гарячки, пов'язаної з лікуванням паклітакселом, у 14 % пацієнтів і в 1,3 % курсів лікування. Зареєстровано 3 летальні випадки сепсису (2,8 %) під час введення паклітакселу, які були пов'язані з даним лікарським засобом.

У 50 % пацієнтів спостерігали тромбоцитопенію, і вона була тяжкою ( $< 50 \times 10^9$ /л) у 9 % випадків. Тільки у 14 % виникало зниження кількості тромбоцитів  $< 75 \times 10^9$ /л, як мінімум один раз у ході лікування.

Зареєстровані повідомлення про випадки кровотечі, пов'язаної з паклітакселом, у  $< 3$  % пацієнтів.

Анемію (Hb  $< 11$  г/дл) спостерігали у 61 % пацієнтів, і вона була тяжкою (Hb  $< 8$  г/дл) в 10 % випадків.

21 % пацієнтів потребували трансфузії еритроцитів.

#### *Гепатобілярні розлади*

Серед пацієнтів ( $> 50$  % приймали інгібітор протеази) із функцією печінки з нормальними основними показниками у 28 % був підвищений рівень білірубіну, у 43 % – підвищений рівень лужної фосфатази і в 44 % – підвищений рівень АСТ (СГОТ). Для кожного із вказаних параметрів зростання було вираженим в 1 % випадків.

### **Передозування.**

#### *Симптоми*

Первинні симптоми передозування, на які можна очікувати, такі: пригнічення функції кісткового мозку, периферична нейротоксичність та мукозит.

#### *Лікування*

Антидоту на випадок передозування паклітакселом немає. У випадку передозування пацієнти повинні знаходитись під пильним наглядом. Лікування необхідно спрямувати на усунення симптомів, а саме: пригнічення функції кісткового мозку, периферичної нейротоксичності та мукозиту.

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

#### *Фертильність*

Жінки та чоловіки репродуктивного віку та їх партнери повинні користуватись засобами контрацепції впродовж щонайменше 6 місяців після застосування паклітакселу.

Пацієнтам чоловічої статі необхідно порадити заморожування сперми до початку лікування паклітакселом через ризик безпліддя.

#### *Вагітність*

Показано, що паклітаксел виявляє ембріотоксичність в експериментах на кроликах і зменшує фертильність шурів.

На сьогоднішній день не зареєстровано повідомлень щодо застосування паклітакселу вагітним жінкам. Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, паклітаксел представляє потенційний ризик для плода. Тому паклітаксел не слід застосовувати під час вагітності, за винятком нагальної потреби. Жінкам репродуктивного віку не рекомендується зачинати дитину в ході лікування паклітакселом. Якщо під час лікування паклітакселом жінка завагітніє, їй потрібно негайно проінформувати про це свого лікаря.

#### *Період годування груддю*

Невідомо, чи проникає паклітаксел у грудне молоко людини. Паклітаксел протипоказаний жінкам, які годують груддю. Слід припинити годування груддю на період лікування паклітакселом.

#### *Діти.*

Немає достатнього клінічного досвіду щодо ефективності і безпеки застосування паклітакселу для лікування дітей, тому препарат не застосовують у педіатричній практиці.

#### **Особливі заходи безпеки.**

##### *Інструкції медичному персоналу.*

При роботі з паклітакселом, як і з іншими цитотоксичними препаратами, необхідна обережність.

Приготуванням розчинів для інфузій повинен займатися персонал, який має досвід роботи з відповідними препаратами, у спеціально відведеній зоні, з дотриманням усіх правил асептики. Необхідно користуватися захисними рукавичками. Слід уникати потрапляння розчинів паклітакселу на шкіру та слизові оболонки. Якщо це все ж 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 в горлі та нудота.

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, що були в контакт з паклітакселом, слід знищити згідно з установленою процедурою утилізації відходів, що містять цитотоксичні речовини.

#### **Особливості застосування.**

Лікування Паклімедаком необхідно здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хімотерапевтичних засобів. Оскільки можливі реакції гіперчутливості, в наявності має бути відповідне реанімаційне обладнання.

Враховуючи можливість екстравазації препарату, рекомендується ретельно стежити за місцем інфузії через можливу інфільтрацію під час введення.

Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів.

При комбінованому застосуванні разом з цисплатином Паклімедак слід вводити до введення цисплатину. *Тяжкі реакції гіперчутливості*, які характеризуються задишкою, гіпотензією (що потребують відповідних терапевтичних заходів), ангіоневротичним набряком і генералізованою кропив'янкою, спостерігалися менш ніж в 1 % хворих, які застосовували паклітаксел після адекватної премедикації. Ймовірно, ці симптоми є гістамін-опосередкованими реакціями. У разі появи тяжких реакцій гіперчутливості вливання препарату паклітаксел необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування, причому не слід повторно вводити препарат.



*Пригнічення функції кісткового мозку*(головним чином нейтропенія) є токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату. Під час лікування препаратом необхідно визначати вміст формених елементів крові не менше двох разів на тиждень. Хворим не слід знову призначати препарат до відновлення вмісту нейтрофілів до рівня  $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитів –  $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

*Тяжкі порушення провідності серця* відзначалися рідко. При появі тяжких порушень провідності під час лікування зазначеним препаратом необхідно призначити відповідне лікування, а в разі подальшого введення препарату слід проводити безперервний моніторинг функції серця. Рекомендується стежити за життєво важливими функціями організму під час першої години введення паклітакселу. Під час введення паклітакселу можливий розвиток артеріальної гіпотензії, гіпертензії і брадикардії.

Хоча *периферична нейропатія* виникає часто, тяжкі симптоми відзначаються рідко. У випадках тяжкої периферичної нейропатії при подальших курсах лікування дозу паклітакселу рекомендується знизити на 20 % (для хворих на саркому Капоші – на 25 %).

*Тяжкі порушення функції печінки*

Паклітаксел не рекомендується призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки, оскільки підвищується ризик токсичного впливу препарату, зокрема мієлосупресії ІІІ ступеня.

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

Паклітаксел міститьolio ризинову поліетоксильовану, яка може викликати тяжкі алергічні реакції.

*Псевдомембранозний коліт*

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

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

Не зареєстровано повідомлень про те, що паклітаксел впливає на швидкість реакції. Однак Паклімедак містить спирт. Здатність керувати автотранспортом та працювати з потенційно небезпечними механізмами може погіршитися через вміст спирту в даному лікарському засобі.

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

На кліренс паклітакселу не впливає попереднє лікування циметидином.

Рекомендовано вводити паклітаксел перед введенням цисплатину при терапії паклітакселом першої лінії карциноми яєчників. Якщо паклітаксел вводять перед введенням цисплатину, профіль безпеки паклітакселу узгоджується з профілем безпеки при монотерапії. Якщо паклітаксел вводять після введення цисплатину, у пацієнтів спостерігається більш тяжка мієлосупресія і зменшення кліренсу паклітакселу приблизно на 20 %. У пацієнта, який одержує лікування паклітакселом і цисплатином, може збільшуватися ризик ураження нирок, як це спостерігалось при монотерапії цисплатином в онкогінекології.

Елімінація доксорубіцину та його активних метаболітів може зменшуватися, якщо паклітаксел і доксорубіцин вводять через маленький проміжок часу, і, таким чином, паклітаксел для початкового лікування карциноми молочної залози з метастазами необхідно вводити через 24 години після введення доксорубіцину.

Метаболізм паклітакселу частково каталізується цитохром Р450 ізоензимами СYP2C8 і 3A4. Клінічні дослідження продемонстрували, що опосередкований СYP2C8 метаболізм паклітакселу до бі-гідроксипаклітакселу являє собою головний метаболічний шлях у людини. Не очікується клінічно значущої взаємодії між паклітакселом та іншими субстратами СYP2C8. Супутнє введення кетоконазолу, потужного інгібітору СYP3A4, не інгібує елімінації паклітакселу пацієнтів; таким чином, два лікарські засоби можуть бути введені супутньо без корекції доз. Подальші дані, що стосуються потенціалу взаємодії між паклітакселом та іншими субстратами/інгібіторами СYP3A4, обмежені. Таким чином, необхідна обережність при паралельному введенні паклітакселу з лікарськими засобами, що інгібують (наприклад,

еритроміцин, флуоксетин, гемфіброзил) або стимулюють (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, ефавіренз, невірапін) СУР2С8 або 3А4.

Дослідження застосування у хворих на СК, які одержували множинні супутні препарати, свідчать про те, що системний кліренс паклітакселу був значно нижчим у присутності нельфінавіру і ритонавіру, але не індинавіру. Немає достатньої інформації щодо взаємодії з іншими інгібіторами протеази. Таким чином, паклітаксел необхідно вводити з обережністю пацієнтам, які одержують інгібітори протеази як супутнє лікування.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Паклітаксел являє собою новий протимікроканальцевий засіб, який сприяє збиранню мікротрубочок з димерів тубуліну, а також стабілізує мікротрубочки, попереджаючи деполімеризацію. Дана стабільність призводить до інгібування нормальної динамічної реорганізації мережі мікротрубочок, що важлива для життєвої інтерфазі і мітотичних функцій клітини. Крім того, паклітаксел спричиняє аномальні масиви або пучки мікротрубочок через цикл клітини і множинні астри мікротрубочок під час мітозу.

*Фармакокінетика.* Після внутрішньовенного введення паклітаксел виявляє двофазове зниження рівнів концентрації в плазмі.

Фармакокінетику паклітакселу визначали після 3-годинної і 24-годинної інфузії в дозах 135 мг/м<sup>2</sup>/175 мг/м<sup>2</sup>. Оцінка середнього кінцевого періоду напіввиведення варіювала від 3 до 52,7 години, і середні, одержані некомпартментальним шляхом, значення для загального кліренсу з організму варіювали від 11,6 до 24,0 л/год/м<sup>2</sup>, а загальний кліренс з організму імовірно зменшується при більш високих концентраціях паклітакселу в плазмі. Середній об'єм розподілу у фазі плато варіював від 198 до 688 л, вказуючи на обширний позасудинний розподіл та/або зв'язування тканини. При інфузії протягом 3 годин підвищення дози призводить до нелінійної фармакокінетики. Для 30 % зростання дози від 135 мг/м<sup>2</sup> до 175 мг/м<sup>2</sup> показники  $C_{max}$  і AUC- $\infty$  зросли до 75 % і 81 % відповідно.

Після внутрішньовенної дози 100 мг/м<sup>2</sup>, яку вводили інфузією протягом 3 годин 19 пацієнтам зі СК, середній показник  $C_{max}$  становив 1,530 нг/мл (інтервал 761-2,860 нг/мл), а середній показник AUC – 5,619 нг\*год/мл (інтервал 2,609-9,428 нг\*год/мл). Кліренс становив 20,6 л/год/м<sup>2</sup> (інтервал 11-38 л/год/м<sup>2</sup>), а об'єм розподілу становив 291 л/м<sup>2</sup> (інтервал 121-638 л/м<sup>2</sup>). Кінцевий період напіввиведення в середньому становив 23,7 години (в інтервалі 12-33 години).

Індивідуальна мінливість системного впливу паклітакселу була мінімальною. Не зареєстровано даних щодо акумуляції паклітакселу при проведенні множинних курсів лікування.

У дослідженнях *in vitro* зв'язування білків сироватки людини показано, що 89-98 % даного лікарського засобу є зв'язаним. Присутність циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенгідраміну не впливає на зв'язування білків паклітакселу.

Фармакокінетика метаболізму паклітакселу у людини ще повністю не з'ясована. Середні показники для кумулятивного сечового відновлення незміненого лікарського засобу становили від 1,3 до 12,6 % дози, вказуючи на обширний ненирковий кліренс. Печінковий метаболізм і кліренс жовчі можуть бути головними механізмами для диспозиції паклітакселу. Ймовірно, паклітаксел метаболізується перш за все ферментами цитохрому Р450. Після введення радіоміченого паклітакселу, в середньому 26 %, 2 % і 6 % радіоактивності виводиться з каловими масами як 6-гідроксипаклітаксел, 3'-р-гідроксипаклітаксел і 6-3'-р-дигідроксипаклітаксел відповідно. Утворення вказаних гідроксильованих метаболітів каталізується СУР2С8, -3А4, а також -2С8 і -3А4 відповідно. Вплив ниркової або печінкової дисфункції на фармакокінетичні показники після інфузії паклітакселу протягом 3 годин формально не досліджували. Фармакокінетичні параметри, одержані від одного пацієнта, якому при гемодіалізі вводили інфузією 135 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу протягом 3 годин, були у межах інтервалу параметрів, визначених у пацієнтів, що не проходять гемодіаліз.

У клінічних випробуваннях, де паклітаксел і доксорубіцин вводили супутньо, розподіл і елімінація доксорубіцину та його метаболітів були пролонгованими. Загальний вміст доксорубіцину в плазмі крові був на 30 % вище, якщо паклітаксел вводили негайно після доксорубіцину, ніж після інтервалу 24 години між введенням лікарських засобів.

### **Фармацевтичні характеристики.**

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, жовтуватий, в'язкий розчин.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Після відкриття флакона:** з мікробіологічної, хімічної і фізичної точки зору, даний продукт може зберігатися протягом максимум 28 днів при температурі 25 °С. Споживач несе відповідальність за тривалість зберігання та умови зберігання препарату після відкриття флакона.

**Після розведення:** показано, що розбавлений розчин для інфузій хімічно і фізично стабільний протягом 72 годин при температурі 25 °С.

Не слід зберігати розбавлені розчини в холодильнику.

З мікробіологічної точки зору, розбавлений розчин необхідно використати негайно.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від світла місці.

**Упаковка.**

По 5 мл (30 мг) або 16,7 мл (100 мг), або 50 мл (300 мг) препарату у скляних флаконах типу I, із бромбутиловою гумовою пробкою, вкритою ПТФЕ. По 1 флакону вміщують у коробці з картону пакувального.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

медак ГмбХ.

**Місцезнаходження.**

Феландштрассе 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина.