

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ПАКЛІТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ»
(PACLITAXEL «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: паклітаксел;

1 мл концентрату містить паклітакселу 6 мг;

допоміжні речовини: олія рицинова поліетоксильована, етанол безводний.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Таксани.

Код АТС L01C D01.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Рак яєчників* (хіміотерапія першої лінії для лікування раку яєчників, а також у комбінації з цисплатином при поширеній формі хвороби або при залишкових пухлинах (розміром більше 1 см) після лапаротомії; хіміотерапія другої лінії метастатичного раку яєчників у разі неефективності стандартної терапії препаратами платини).
- Рак молочної залози* (ад'ювантна хіміотерапія хворих із ураженням лімфатичних вузлів після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами; первинна хіміотерапія місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози у комбінації з антрациклінами або у поєднанні 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 у хворих, які не є кандидатами на стандартну терапію антрациклінами, або ж у разі неефективності попередньої терапії антрациклінами).
- Поширений недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ)* (комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування та/або променевої терапії).
- Саркома Капоші у хворих на СНІД* (терапія другої лінії поширеної саркоми Капоші у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до паклітакселу або до інших компонентів препарату, особливо до олії рицинової поліетоксильованої. Нейтропенія до початку лікування (початкова кількість нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, у разі саркоми Капоші у хворих на СНІД кількість нейтрофілів $< 1 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9/\text{л}$). Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші. Тяжкі порушення функції печінки.

Спосіб застосування та дози.

До початку лікування препаратом усім пацієнтам необхідно отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H_2 -рецепторів, наприклад, за такою схемою:

Препарат	Доза	Час прийому
Дексаметазон	20 мг перорально або внутрішньовенно (8-20 мг перорально у разі саркоми Капоші)	При пероральному застосуванні: приблизно за 6 і 12 годин до введення паклітакселу. При внутрішньовенному введенні: 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 із вбудованими мембранними фільтрами з розміром пор $\leq 0,22$ мкм.

Хіміотерапія першої лінії раку яєчників. Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози паклітакселу:

- паклітаксел у дозі 75 мг/м² поверхні тіла вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, після чого вводити цисплатин у дозі 75 мг/м² поверхні тіла
- паклітаксел у дозі 135 мг/м² поверхні тіла вводити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, після чого вводити цисплатин у дозі 75 мг/м² поверхні тіла.

Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія другої лінії раку яєчників. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай слід призначати не більше 4 курсів з інтервалами 3 тижні.

Ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози. Паклітаксел призначають після хіміотерапії антрациклінами або циклофосфамідами. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай призначають 4 курси з тритижневими інтервалами між ними.

Хіміотерапія першої лінії раку молочної залози. При комбінованому застосуванні з доксорубіцином (у дозі 50 мг/м² поверхні тіла) паклітаксел слід вводити через 24 години після доксорубіцину. Рекомендована доза паклітакселу – 175 мг/м² поверхні тіла при введенні шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій.

Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

При комбінованому застосуванні з трастузумабом паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій з тритижневими інтервалами між курсами. Паклітаксел можна вводити наступного дня після введення першої дози трастузумабу або негайно після введення наступних доз трастузумабу, якщо попередні дози добре переносилися.

Хіміотерапія другої лінії раку молочної залози. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія поширеного недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ). Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. Паклітаксел вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій, після чого вводити цисплатин у дозі 80 мг/м² поверхні тіла. Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія саркоми Капоші у хворих на СНІД. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 100 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервали між курсами лікування – 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.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок. Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції нирок.

Подальші дози паклітакселу слід визначати індивідуально, залежно від переносимості терапії. Наступну дозу паклітакселу можна вводити лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \times 10^9$ ($\geq 1,0 \times 10^9$ /л у разі саркоми Капоші), а тромбоцитів до рівня $\geq 100 \times 10^9$ /л ($\geq 75 \times 10^9$ /л у разі саркоми Капоші). Хворим, у яких була відмічена тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9$ /л протягом 7 діб і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози зменшують на 20 % (25 % у разі саркоми Капоші).

Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій

Концентрат для розчину для інфузій потрібно розводити в асептичних умовах 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, або 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині натрію хлориду, або 5 % розчином глюкози у розчині Рінгера до кінцевої концентрації 0,3-1,2 мг/мл.

При багаторазовому відборі концентрату з флакона препарат зберігає мікробіологічну, фізичну і хімічну стабільність до 28 діб при температурі 25 °С.

Розчини для інфузій, приготовані шляхом розведення паклітакселу 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, є фізично і хімічно стабільними протягом 51 години у разі зберігання при температурі 25 °С і 14 діб у разі зберігання при температурі 5 °С. З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити відразу ж після приготування. Якщо розчин не використовується негайно, за тривалістю й умовами його зберігання повинен стежити користувач. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, якщо тільки розчин не готувався в контрольованих і атестованих асептичних умовах.

Готові до застосування розчини для інфузій можуть бути каламутнимищо зумовлено складом розчинника. Фільтрування не усуває цю каламутність. Розчин для інфузій необхідно вводити через вбудований в інфузійну систему мембранний фільтр з порами розміром $\leq 0,22$ мкм. При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається.

Приготовані розчини для інфузій не потребують захисту від світла.

Находили поодинокі повідомлення про випадіння осаду в розчині для інфузій у процесі введення (зазвичай наприкінці 24-годинного періоду введення). Хоча точні причини утворення осаду не були з'ясовані, ймовірно, це явище обумовлене перенасиченням розчину для інфузій. Для зниження ризику утворення осаду розчин для інфузій необхідно вводити відразу ж після розведення й уникати надмірних струсів, вібрацій і збовтування. Інфузійну систему слід ретельно промити перед використанням. У процесі введення необхідно регулярно контролювати зовнішній вигляд розчину і при виявленні осаду припинити інфузію.

Щоб мінімізувати вилужування диетилгексилфталату (ДЕНР) з інфузійних мішків, систем або іншого медичного обладнання з пластифікованого полівінілхлориду (ПВХ), 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, де не спричиняє значного вилужування ДЕНР.

Побічні реакції.

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

Побічні реакції при монотерапії паклітакселом.

Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом *вигнічення 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 можливим летальним наслідком (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 висипання, які 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 поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введень препарату.

Побічна дія паклітакселу *на шлунково-кишковий тракт* була слабкою або помірною. Відзначалися нудота, блювання, діарея, мукозити; рідко – непрохідність кишечника, перфорація, ішемічний коліт, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, панкреатит.

Значне підвищення (у 5 разів і більше порівняно з нормою) рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази і білірубину спостерігалось відповідно у 5 %, 4 % і < 1 % пацієнтів.

Також були повідомлення про некроз печінки і печінкову енцефалопатію у пацієнтів, які лікувалися паклітакселом.

З боку скелетно-м'язової системи відзначалися такі реакції, як артралгія, міалгія.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, < 1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, < 1/100), рідко ($\geq 1/10000$, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (частоту не можна встановити при наявних даних).

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

З боку системи крові і лімфатичної системи: дуже часто – мієлосупресія, тяжка нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, тяжка лейкопенія, схильність до кровотеч; часто – нейтропенічна гарячка; нечасто – тяжка анемія; рідко – фебрильна нейтропенія; дуже рідко – гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

З боку імунної системи: дуже часто – незначні реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипання); нечасто – 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 потовідділення, артеріальна гіпертензія); рідко – анафілактичні реакції; дуже рідко – анафілактичний шок (включаючи реакції гіперчутливості з летальним наслідком).

Метаболічні розлади: дуже часто – анорексія; нечасто – втрата або збільшення маси тіла; невідомо – синдром лізису пухлини.

Психічні розлади: дуже рідко – стан сплутаності свідомості.

З боку нервової системи: дуже часто – нейропатія (переважно периферична нейропатія), парестезія, сонливість; часто – депресія, тяжка нейропатія (переважно периферична нейропатія), нервозність, безсоння, порушення мислення, гіпокінезія, порушення ходи, гіпестезія, спотворення смаку, рідко – моторна нейропатія (що виявляється в помірно вираженій слабкості дистальних м'язів); дуже рідко – вегетативна нейропатія (що призводить до паралітичної непрохідності кишечника й ортостатичної гіпотензії), великі епілептичні напади («grand mal»), судоми, енцефалопатія, запаморочення, головний біль, атаксія.

З боку органів зору: нечасто – сухість очей, послаблення зору, дефект поля зору; дуже рідко – ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома), особливо у пацієнтів, які одержували дози, вищі рекомендованих; невідомо – макулярний набряк, фотопсія, плаваюче помутніння у склоподібному тілі.

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

З боку серцевої системи: часто – брадикардія, тахікардія, підвищене серцевиття, непритомність; нечасто – застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, атріовентрикулярна блокада і непритомність, кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія у поєднанні з бігемінією, аритмія, екстрасистолія; рідко – серцева недостатність; дуже рідко – фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія; невідомо – флебіт.

З боку судинної системи: дуже часто – артеріальна гіпотензія; часто – вазодилатація (припливи), нечасто – артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт; дуже рідко – шок.

З боку дихальної системи: часто – носова кровотеча, рідко – задишка, плевральний випіт, інтерстиціальний пневмоніт, фіброз легенів, емболія легеневої артерії, дихальна недостатність; дуже рідко – кашельова генеза гіпертензії

З боку травної системи: дуже часто – нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок, стоматит, біль у животі; часто – сухість у роті, виразки у роті, мелена, диспепсія; рідко – обструкція кишечника, перфорація кишечника, ішемічний коліт, гострий панкреатит; дуже рідко – мезентеріальний тромбоз, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, асцити, нейтропенічний коліт, гіпогідратація.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – некроз печінки, печінкова енцефалопатія (відзначені випадки з летальним наслідком).

З боку шкіри і підшкірних тканин: дуже часто – алопеція; часто – транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри, акне; нечасто – зміни кольору нігтів; рідко – свербіж, висипання, еритема набряк; дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, кропив'янка, оніхолізіс (пацієнтам, які одержують паклітаксел, необхідно носити відповідний одяг для захисту від впливу сонця), фолікуліт; невідомо – склеродермія.

З боку скелетно-м'язової системи: дуже часто – артралгія, міалгія; часто – біль у кістках, судоми в ногах, міастенія, біль у спині; невідомо – системний червоний вовчак.

З боку нирок та сечовидільної системи: часто – дизурія, рідко – ниркова недостатність.

Загальні розлади і місцеві реакції: дуже часто – астенія, біль; набряк, включаючи периферичний набряк та набряк обличчя, часто – реакції в місцях ін'єкцій (локалізований набряк, біль, еритема, індурація, слабкість, втрату кольору та набряк шкіри, випадкова екстравазація може спричинити целюліт, фіброз і некроз шкіри); рідко – астенія, підвищення температури тіла, дегідратація, набряк, нездужання; поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введень препарату.

Лабораторні показники: часто – значне (у 5 разів і більше порівняно з нормою) підвищення рівнів АСТ, АЛТ і лужної фосфатази; нечасто – значне підвищення рівня білірубину; рідко – підвищення рівня креатиніну крові.

Побічні реакції при комбінованій хіміотерапії.

При комбінованій терапії паклітакселом і цисплатином частота і тяжкість нейротоксичних ефектів переважно периферичної нейропатії були вищі при введенні паклітакселу у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій (нейротоксичні ефекти були відзначені у 85 % пацієнтів, у 15 % – тяжкі), ніж при введенні паклітакселу у дозі 135 мг/м² поверхні тіла шляхом 24-годинних внутрішньовенних інфузій (нейротоксичні ефекти були відзначені у 25 % пацієнтів, у 3 % – тяжкі).

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 вищі, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. Частота і тяжкість міелосупресії були нижчі у групі, яка одержувала паклітаксел шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином, ніж у групі, яка одержувала 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 вищі при введенні паклітакселу у дозі 220 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину в дозі 50 мг/м² поверхні тіла, порівняно з такими при стандартній терапії 5-фторурацилом (500 мг/м²), доксорубіцином (50 мг/м²) і циклофосфамідом (500 мг/м²) (схема FАС). Частота і тяжкість нудоти і блювання при терапії паклітакселом (220 мг/м²) і доксорубіцином (50 мг/м²) були нижчі, 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 вища, ніж при монотерапії паклітакселом: серцева недостатність (8 % порівняно з 1 %), інфекції (46 % порівняно з 27 %), озноб (42 % порівняно з 4 %), пропасниця (47 % порівняно з 23 %), кашель (42 % порівняно з 22 %), висипи (39 % порівняно з 18 %), артралгія (37 % порівняно з 21 %), тахікардія (12 % порівняно з 4 %), діарея (45 % порівняно з 30 %), артеріальна гіпертензія (11 % порівняно з 3 %), носові кровотечі (18 % порівняно з 4 %), вугри (11 % порівняно з 3 %), простий герпес (12 % порівняно з 3 %), випадкові травми (13 % порівняно з 3 %), безсоння (25 % порівняно з 13 %), риніт (22 % порівняно з 5 %), синусит (21 % порівняно з 7 %), реакції в місцях ін'єкцій (7 % порівняно з 1 %). Розбіжності в частоті деяких небажаних ефектів можуть пояснюватися більшою кількістю і тривалістю курсів лікування паклітакселом і трастузумабом порівняно з монотерапією паклітакселом. Частота серйозних побічних ефектів при комбінованій хіміотерапії паклітакселом і трастузумабом і монотерапії паклітакселом була порівнянною. Порушення скорочувальної здатності серця (зниження фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 20 %) 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). Частота розвитку частійшої серцевої недостатності

становила < 1 % як при лікуванні паклітакселом у поєднанні з доксорубіцином, так і при стандартній терапії за схемою FAC. У разі комбінованої хіміотерапії трастузумабом і паклітакселом частота і тяжкість порушень функції серця у хворих, які раніше одержували антрацикліни, були вищі, ніж при монотерапії паклітакселом (серцева недостатність I-II функціонального класу за класифікацією NYHA у 10 % пацієнтів порівняно з 0 %, серцева недостатність III-IV функціонального класу у 2 % пацієнтів порівняно з 1 %). У поодиноких випадках ці порушення асоціювалися з летальним наслідком. В усіх випадках, окрім згаданих поодиноких винятків з летальним наслідком, пацієнти відповідали на адекватну терапію.

Побічні ефекти у хворих на СНІД 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, були порівнянними.

Пригнічення функції кісткового мозку було головним дозозлімітуючим токсичним ефектом. Найбільш істотним проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Під час першого курсу терапії тяжка нейтропенія (< $0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалася у 20 % пацієнтів. За весь період лікування тяжка нейтропенія була відзначена у 39 % пацієнтів. Тривалість нейтропенії становила більше 7 днів у 41 % хворих і 30-35 днів – у 8 % хворих. В усіх пацієнтів, що перебували під наглядом, гематологічні показники нормалізувалися протягом 35 днів. Частота нейтропенії 4-го ступеня тяжкості тривалістю більше 7 днів становила 22 %. Нейтропенічна гарячка, пов'язана з лікуванням паклітакселом, була відзначена у 14 % пацієнтів під час 1,3 курсів терапії. В процесі лікування паклітакселом було відзначено три септичні епізоди (2,8 %), які призвели до летального наслідку.

Тромбоцитопенія спостерігалася у 50 % пацієнтів, а тяжка тромбоцитопенія (< $50 \times 10^9/\text{л}$) – у 9 %. Лише у 14 % хворих кількість тромбоцитів знижувалося нижче рівня $75 \times 10^9/\text{л}$ щонайменше 1 раз у процесі лікування. Епізоди кровотеч, пов'язані з терапією паклітакселом, були відзначені менше ніж у 3 % пацієнтів, але вони були локалізовані.

Анемія (Hb < 11 г/дл) була відзначена у 61 % пацієнтів, а тяжка анемія (Hb < 8 г/дл) – у 10 %. Трансфузій еритроцитарної маси потребував 21 % пацієнтів.

Підвищення рівнів білірубіну, лужної фосфатази і АСТ було відзначено відповідно у 28 %, 43 % і 44 % пацієнтів з нормальними вихідними показниками функції печінки (більше половини з цих пацієнтів одержували інгібітори протеази). Значне підвищення зазначених показників спостерігалася в 1 % випадків.

Передозування.

Симптоми. Основними очікуваними ускладненнями передозування є 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Інформація про лікування паклітакселом вагітних жінок відсутня. Як і інші цитотоксичні препарати, паклітаксел може шкідливо впливати на плід, тому його не слід призначати у період вагітності Жінкам та чоловікам слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом та принаймні 6 місяців після закінчення лікування паклітакселом та негайно інформувати лікаря, якщо вагітність все ж таки настала. Під час лікування паклітакселом годування груддю слід припинити.

У разі необхідності провести кріоконсервацію сперми у чоловіків до початку лікування паклітакселом через можливий розвиток безпліддя.

Діти.

Безпека та ефективність застосування паклітакселу дітям не встановлені, тому паклітаксел не рекомендується для застосування цій категорії пацієнтів.

Особливі заходи безпеки.

Інструкції медичному персоналу. При роботі з паклітакселом, як і з іншими антинеопластичними

препаратами, необхідно дотримуватися обережності. Приготуванням розчинів для інфузій асептичних умовах у спеціально відведеному приміщенні повинен займатися підготовлений персонал. Необхідно вживати усіх заходів для запобігання попаданню розчинів паклітакселу на шкіру і слизові оболонки, зокрема користуватися захисним одягом (халатами, шапочками, масками, окулярами й одноразовими рукавичками). У разі потрапляння препарату на шкіру (при цьому можливі такі місцеві реакції, як поколювання, печіння і почервоніння шкіри) уражену ділянку промивають водою з милом. При потраплянні препарату на слизові оболонки їх ретельно промивають великою кількістю води. Повідомлялося про задишку, біль у грудях, печіння в горлі і нудоту при вдиханні розпиленних розчинів паклітакселу.

При охолодженні нерозпечатаних флаконів у препараті може утворюватися осад, який розчиняється при обережному збовтуванні або навіть без перемішування при досягненні кімнатної температури. Це явище не впливає на якість препарату. Якщо ж розчин залишається каламутним або в ньому присутній нерозчинений осад, препарат використовувати не можна і такий флакон слід знищити згідно зі встановленою процедурою утилізації небезпечних відходів.

Утилізація. Невикористані розчини і всі інструменти та матеріали, що контактували з паклітакселом, слід знищувати відповідно до стандартної лікарняної процедури утилізації відходів цитотоксичних речовин з урахуванням діючих нормативних актів щодо знищення небезпечних відходів.

Особливості застосування.

Лікування паклітакселом слід здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування протипухлинних хімотерапевтичних засобів. Оскільки можливі серйозні реакції гіперчутливості, в наявності має бути відповідне реанімаційне обладнання.

Оскільки можлива екстравазація під час введення препарату рекомендується ретельно спостерігати за зоною інфузії щодо ознак можливої інфільтрації.

Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H_2 -рецепторів.

При комбінованому застосуванні разом з цисплатиною паклітаксел слід вводити до цисплатину.

Тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою, артеріальною гіпотензією (що потребують відповідних терапевтичних заходів), ангіоневротичним набряком і генералізованою кропив'ячкою, спостерігалися менш ніж у 1 % хворих, які застосовували паклітаксел після адекватної премедикації. Ймовірно, ці симптоми є гістамінопосередкованими реакціями. У випадку появи тяжких реакцій гіперчутливості застосування препарату необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування, причому не слід повторно вводити препарат.

Пригнічення функції кісткового мозку (переважно нейтропенія) є головним токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату. Під час лікування паклітакселом необхідно контролювати вміст формених елементів крові не менше 2 разів на тиждень. Повторне введення препарату допускається лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ у разі саркоми Капоші), а тромбоцитів – до рівня $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ у разі саркоми Капоші). Під час клінічних досліджень більшість хворих з саркомою Капоші отримували гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ).

Тяжкі порушення провідності серця під час лікування паклітакселом відзначалися рідко. При їх появі необхідно призначити відповідне лікування, а у разі подальшого введення препарату слід проводити безперервний моніторинг функції серця. Рекомендується наглядати за життєво важливими функціями організму під час першої години введення паклітакселу. Під час введення паклітакселу можливий розвиток артеріальної гіпотензії, артеріальної гіпертензії і брадикардії.

Тяжкі серцево-судинні порушення частіше спостерігаються у пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, ніж у хворих на рак молочної залози або яєчників. Під час клінічних досліджень був відзначений один випадок розвитку серцевої недостатності після терапії паклітакселом у пацієнта із саркомою Капоші, хворого на СНД.

Коли паклітаксел застосовують у поєднанні з доксорубіцином або трастузумабом для первинної хімотерапії метастатичного раку молочної залози, необхідно приділяти увагу контролю функції серця. Хворі, які є кандидатами на таку комбіновану терапію, перед початком лікування повинні проходити ретельне кардіологічне обстеження, що включає ЕКГ і ЕхоКГ-дослідження, а також MUGA-сканування. В процесі лікування необхідно регулярно контролювати функцію серця (наприклад кожні 3 місяці). Такий

моніторинг дає змогу вчасно виявляти розвиток порушень функції серця. При прийнятті рішення про частоту контролю функції шлуночків необхідно враховувати кумулятивну дозу антрациклінів (у мґ/м поверхні тіла). Якщо результати дослідження свідчать про порушення функції серця, навіть безсимптомні, необхідно ретельно зважувати потенційну користь від продовження лікування і можливий ризик ушкодження серця, інколи необоротного. У разі продовження комбінованої хіміотерапії необхідно частіше контролювати функцію серця (кожні 1-2 курси).

Хоча *периферична нейропатія* є частим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом, тяжка нейропатія розвивається рідко. У серйозних випадках рекомендується знижувати всі наступні дози паклітакселу на 20 % (25 % у разі саркоми Капоші). Периферична нейропатія може розвинутиися вже після першого курсу терапії і ставати тяжчою при продовженні лікування паклітакселом. Сенсорні порушення звичайно слабшають або зникають протягом кількох місяців після припинення терапії паклітакселом. Наявна нейропатія внаслідок попередньої хіміотерапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом. Ризик токсичних ефектів (зокрема мієлосупресії III-IV ступеня тяжкості) вищий у пацієнтів з порушеннями функції печінки. При введенні паклітакселу шляхом тригодинних інфузій не спостерігається посилення токсичних ефектів у пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки. Однак при більш тривалому введенні паклітакселу у хворих з помірними порушеннями функції печінки може спостерігатися більш виражена мієлосупресія. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел. Пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом з метою виявлення ознак розвитку глибокої мієлосупресії. На сьогодні недостатньо даних для розробки рекомендацій щодо корекції дозування для хворих з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Інформація про лікування паклітакселом хворих з тяжким холестаазом відсутня.

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

Препарат містить олію рицинову поліетоксильовану, яка може викликати тяжкі алергічні реакції. Необхідно вживати усіх заходів для запобігання внутрішньоартеріальному введенню паклітакселу, оскільки експерименти на тваринах виявили тяжкі тканинні реакції після внутрішньоартеріального введення препарату.

Були відзначені поодинокі випадки розвитку псевдомембранозного коліту, зокрема у хворих, які не одержували супутньої терапії антибіотиками. Це необхідно враховувати при диференціальній діагностиці у разі розвитку тяжкої або персистуючої діареї у процесі або незабаром після лікування паклітакселом. При хіміотерапії паклітакселом у поєднанні з променевою терапією на ділянку легенів, незалежно від їхньої послідовності, були відзначені випадки розвитку інтерстиціального пневмоніту.

У хворих із саркомою Капоші тяжкі запалення слизових оболонок спостерігаються рідко. У разі тяжких реакцій дози паклітакселу знижують на 25 %.

При застосуванні паклітакселу у поєднанні з іншими антинеопластичними препаратами (цисплатином, доксорубіцином, трастузумабом) необхідно враховувати рекомендації щодо застосування цих лікарських засобів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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 ефекти можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Премедикація циметидином не впливає на кліренс паклітакселу.

При комбінованій хіміотерапії першої лінії раку яєчників паклітаксел необхідно вводити після цисплатину. У цьому разі профіль безпеки паклітакселу не відрізняється від такого при монотерапії. Якщо ж паклітаксел вводиться 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 головною метаболічною трансформацією людини є CYP2C8-опосередковане перетворення паклітакселу у β -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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Паклітаксел є антимиотичним агентом, який діє на мікротрубочковий апарат клітини. Він стимулює складання мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує їх, запобігаючи деполімеризації. Внаслідок цього порушується нормальний процес динамічної реорганізації мікротрубочкових мереж, важливий для клітинних функцій на етапах інтерфази і мітозу.

Окрім того, паклітаксел спричиняє утворення аномальних скупчень або «зв'язок» мікротрубочок протягом клітинного циклу, а також множинних «зірок» з мікротрубочок під час мітозу.

Фармакокінетика.

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

Фармакокінетику паклітакселу вивчали при внутрішньовенному введенні препарату протягом 3 і 24 годин у дозах 135 мг/м² і 175 мг/м² поверхні тіла. Середня тривалість періоду напіввиведення у термінальній фазі становить 3-52,7 години, а середній загальний кліренс з організму – 11,6-24,0 л/год·м². Ймовірно, загальний кліренс паклітакселу з організму знижується при підвищенні його концентрації у плазмі крові. Середній рівноважний об'єм розподілу паклітакселу становив 198-688 л/м², що свідчить про широкий екстравакулярний розподіл та/або зв'язування з тканинами. При інфузіях тривалістю 3 години фармакокінетика паклітакселу мала нелінійний характер. При збільшенні доз на 30 % (з 135 мг/м² до 175 мг/м² поверхні тіла) максимальна концентрація у плазмі крові C_{max} і площа під фармакокінетичною кривою AUC_{→∞} збільшилися відповідно на 75 % і 81 %.

Після введення паклітакселу у дозі 100 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій середній показник C_{max} у 19 хворих із саркомою Капоші становив 1530 нг/мл (діапазон 761-2860 нг/мл), середня площа під фармакокінетичною кривою – 5619 нг·год/мл (діапазон 2609-9428 нг·год/мл), кліренс – 20,6 л/год·м² (діапазон 11-38 л/год·м²), об'єм розподілу – 291 л/м² (діапазон 121-638 л/м²), а період напіввиведення у термінальній фазі – 23,7 год (діапазон 12-33 год).

Інтра-суб'єктна варіабельність показників системної експозиції паклітакселу була мінімальною. Ознак кумуляції паклітакселу при кількох курсах лікування не було виявлено.

Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що 89-98 % паклітакселу зв'язується з білками плазми крові людини. Присутність циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенгідраміну не впливає на зв'язування паклітакселу з білками.

Метаболізм паклітакселу в організмі людини остаточно не досліджений. Із сечею в незміненому вигляді виводиться від 1,3 % до 12,6 % введеної дози, що свідчить про інтенсивний ненирковий кліренс.

Ймовірно, паклітаксел метаболізується переважно у печінці за участю ізоферментів системи цитохрому P450 і виводиться з жовчу. Після введення паклітакселу, поміченого радіоактивним ізотопом, у середньому 26 %, 2 % і 6 % радіоактивності було екскретовано з калом відповідно у вигляді β -гідроксипаклітакселу, 3'-

p-гiдроксипаклітакселу і б α -3'-p-дигiдроксипаклітакселу. Утворення цих гiдроксильованих метаболiтiв каталiзується вiдповiдно iзоферментами CYP2C8, CYP3A4 і разом CYP2C8+CYP3A4. Вплив порушень функцiй нирок і печiнки на фармакокинетику паклітакселу при тригодинних iнфузiях формально не вивчався. Фармакокинетицнi показники у одного пацiєнта, який потребував гемодiалiзу і лiкувався паклітакселом у дозi 135 мг/м² поверхнi тiла шляхом тригодинних iнфузiй, не вiдрiзнялися вiд показникiв у хворих без порушень функцiї нирок.

При комбiнованому застосуваннi паклітакселу і доксорубiцину було вiдзначено збiльшення тривалостi розподiлу та елiмiнацiї доксорубiцину і його метаболiтiв. При введеннi паклітакселу негайно пiсля доксорубiцину показники загальної експозицiї доксорубiцину у плазми кровi були на 30 % вищi, нiж при введеннi паклітакселу через 24 години пiсля доксорубiцину.

Фармацевтичнi характеристики.

Основнi фiзико-хiмiчнi властивостi: прозорий безбарвний або свiтло-жовтий розчин.

Несумiснiсть.

Олiя рицинова полiетоксильована, яка входить до складу Паклітакселу «Ебеве», може спричинити вилужування диетилгексилфталату (ДЕНП) з пластифiкованого ПВХ. Iнтенсивнiсть цього процесу

залежить вiд тривалостi дiї і концентрацiї олiї рицинової. Тому готувати, зберiгати і вводити розчини для iнфузiй необхідно з використанням контейнерiв і систем, що не мiстять ПВХ.

Не застосовувати з iншими розчинниками, окрiм зазначених у роздiлi «Спiсiб застосування та дози».

Термiн придатностi. 3 роки.

Умови зберiгання.

Не потребує спеціальних умов зберiгання.

Зберiгати у недоступному для дiтей мiсцi.

Упаковка.

Флакони з безбарвного скла, закупоренi пробкою з галобутилового каучуку з фторполiмерним покриттям і алюмiнiєвим обтискним ковпачком; по 5 мл (30 мг) або 16,7 мл (100 мг), або 25 мл (150 мг), або 35 мл (210 мг), або 50 мл (300 мг) у флаконi; по 1 флакону у картоннiй коробцi.

Категорiя вiдпуску. За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ/ЕВЕWPharmaGes.m.b.H.NfgKG.

Мiсцезнаходження.

Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрiя/ Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee Austria