

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ПАКЛІТАКСЕЛ АКТАВІС (PACLITAXEL ACTAVIS)

Склад:

діюча речовина: paclitaxel

1 мл концентрату містить 6 мг паклітакселу;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Таксани. Код АТС L01C D01.

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 5 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 та/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 будь-якого іншого компонента лікарського препарату (особливо до олії рицинової поліетоксильованої).
- Нейтропенія (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 ($< 100 \times 10^9/\text{л}$).
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.

Спосіб застосування та дози.

До початку лікування Паклітакселом Актавіс усім пацієнтам необхідно отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H_2 -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 ПаклітаксеАктавіс

– паклітаксел у дозі 175 мг/м² поверхні тіла вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, потім вводиться цисплатин у дозі 75 мг/м². Інтервал між курсами лікування – 3 тижні;

– паклітаксел у дозі 135 мг/м² поверхні тіла вводити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, потім вводиться цисплатин у дозі 75 мг/м². Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

Як препарат 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 слід призначати після терапії антрациклінами або циклофосфамідами. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Проводити 4 курси з інтервалами 3 тижні.

Хіміотерапія першої лінії раку молочної залози. При застосуванні у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м² поверхні тіла) паклітаксел вводити через 24 години після доксорубіцину.

Рекомендована доза паклітакселу 175 мг/м² поверхні тіла, вводити шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування 3 тижні.

При комбінованому застосуванні паклітаксел вводити за попередньою схемою.

Паклітаксел можна вводити через день після введення першої дози трастузумабу або одразу після введення наступних доз трастузумабу, якщо попереднє введення переносилося добре.

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

Хіміотерапія поширеного недрібноклітинного раку легень. Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. Паклітаксел вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій, потім – застосовувати цисплатин у дозі 80 мг/м² поверхні тіла. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія саркоми Капоші у хворих на СНІД. Рекомендована доза препарату становить 135 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через кожні 3 тижні або 100 мг/м² 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 Паклітаксел Актавіс 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 основи-носія. 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 вилужування диетилгексилфталату (DEHP) 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 DEHP.

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

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 розвинутися 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 (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, 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 екстравазати паклітакселу після наступних введень препарату.

Спостерігалися також **реакції з боку серцево-судинної системи:** брадикардія, кардіоміопатія, асимптоматична вентрикулярна тахікардія, артеріальна гіпотензія, тромбоз, тромбофлебіт.

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 білірубіну 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.

*Нижче наведений перелік побічних реакцій, що виникали у пацієнтів при монотерапії паклітакселом шляхом тригодинних інфузій (286 пацієнтів, яких лікували паклітакселом та 812 пацієнтів, яких лікували в інших клінічних дослідженнях) та побічних реакцій, про які повідомлялося у постмаркетинговому дослідженні (див. *).*

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 (частота не може бути встановлена 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, синусит.

Нечасто: тяжкі інфекції, назофарингіт, вірусні інфекції, тетер-асоційована інфекція, грибкова інфекція, оперізувальний герпес, інфекції у місці ін'єкції, септичний шок.

Рідко: пневмонія*, перитоніт*, сепсис*.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи).

Нечасто: метастази можуть проявлятися симптомами болю, некроз пухлини.

З боку системи крові і лімфатичної системи.

Дуже часто: мієлосупресія, тяжка нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, тяжка лейкопенія, кровотечі, лімфопенія.

Часто: нейтропенічна гарячка.

Нечасто: тяжка анемія.

Рідко: фебрильна нейтропенія*, панцитопенія.

Дуже рідко: гострий мієлоїдний лейкоз*, мієлодиспластичний синдром*.

З боку імунної системи.

Дуже часто: незначні реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипи).

Нечасто: реакції гіперчутливості уповільненого типу, серйозні реакції гіперчутливості, що вимагають вживання терапевтичних заходів (артеріальна гіпотензія, ангіоневротичний набряк, респіраторний дистрес, генералізована кропив'янка, озноб, біль у спині, біль у грудях, тахікардія, абдомінальний біль, біль у кінцівках, профузне потовиділення, артеріальна гіпертензія).

Рідко: анафілактичні реакції.

Дуже рідко: анафілактичний шок (включаючи реакції гіперчутливості з летальним наслідком*).

Метаболічні розлади.

Дуже часто: анорексія*.

Часто: зниження апетиту, гіпокаліємія.

Нечасто: втрата/збільшення маси тіла, гіпофосфатемія, затримка рідини, гіпоальбумінемія, полідипсія, гіперглікемія, гіпокальціємія, гіпоглікемія, гіпонатріємія.

Невідомо: синдром лізису пухлини*.

Психіатричні розлади.

Часто: безсоння, депресія, тривожність.

Нечасто: занепокоєння.

Дуже рідко: сплутаність свідомості*.

З боку нервової системи.

Дуже часто: нейротоксичні ефекти (переважно периферична нейропатія), парестезія, сонливість.

Часто: депресія, тяжка нейропатія (переважно периферична нейропатія), нервозність, безсоння,

порушення мислення, гіпокінезія, порушення ходи, гіпестезія, спотворення смак/сенсорні порушення, сонливість.

Рідко: моторна нейропатія (що виявляється у помірно вираженій слабкості дистальних м'язів*).

Нечасто: полінейропатія, арефлексія, дискінезія, гіпорефлексія, невралгії, втрата чутливості, поступальне запаморочення, невропатичний біль, тремор.

Дуже рідко: вегетативна нейропатія (що призводить до паралітичної непрохідності кишечника та ортостатичної гіпотензії*), великі епілептичні напади («grand mal»*), конвульсії*, енцефалопатія*, запаморочення*, головний біль*, атаксія*.

З боку органу зору.

Часто: підвищена сльозоточивість, випадання волосся брів або вій, сухий кератокон'юнктивіт.

Нечасто: сухість очей, послаблення зору, дефект поля зорудразнення очей, біль в очах, зниження гостроти зору, кон'юнктивіт, свербіж очей, кератит.

Дуже рідко: ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома)*, особливо у пацієнтів, які одержували дози вище рекомендованих.

Невідомо: макулярний набряк*, фотоопсія*, плаваючі помутніння у скловидному тілі*.

З боку органів слуху і лабіринту.

Нечасто: біль у вухах.

Дуже рідко: ототоксичні ураження*, втрата слуху*, шум у вухах*, вертиго*.

З боку серцевої системи.

Часто: брадикардія, тахікардія, підвищене серцебиття, непритомність.

Нечасто: застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, атріовентрикулярна блокада і непритомність, кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія у поєднанні з бігемінією, аритмія, екстрасистоля.

Рідко: серцева недостатність, зупинка серця, дисфункція лівого шлуночка.

Дуже рідко: фібриляція передсердь*, надшлуночкова тахікардія*.

З боку судинної системи.

Дуже часто: артеріальна гіпотензія.

Часто: вазодилатація (припливи), лімфедема.

Нечасто: артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт, холодні кінцівки, ортостатична гіпотензія.

Дуже рідко: шок*.

Невідомо: флебіти.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Часто: носова кровотеча, біль у ділянці глотки-стравоходуриніт, ринорея.

Нечасто: продуктивний кашель, задишка напруги, закладеність пазух, зниження дихальних шумів, алергічний риніт, охриплість голосу, закладеність носа, сухість слизової оболонки носа, вистяче дихання, легенева емболія, тромбоемболія легеневої артерії, інтерстиціальна пневмонія.

Рідко: дихальна недостатність*, емболія легеневої артерії*, фіброз легенів*, інтерстиціальний пневмоніт*, задишка*, плевральний випіт*.

Дуже рідко: кашель*, легенева гіпертензія*.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок, стоматит, біль у животі.

Часто: сухість у роті, виразки у роті, мелена, диспепсія, здуття живота, біль у верхній частині живота, диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, оральна гіпестезія.

Нечасто: дисфагія, метеоризм, глоссалгія, сухість у роті, біль у яснах, рідкі випорожнення, біль внизу живота, виразки у роті, біль у порожнині рота, ректальна кровотеча.

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.

Нечасто: гепатомегалія.

Дуже рідко: некроз печінки*, печінкова енцефалопатія (відзначалися випадки з летальним наслідком)*.

З боку шкіри і підшкірних тканин.

Дуже часто: алопеція.

Часто: транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри, сухість шкіри, акне.

Нечасто: зміни кольору нігтів, болючість нігтьового ложе, болючість шкіри, реакції фоточутливості, порушення пігментації, захворювання шкіри, підвищена пітливість, оніхомадезіс, генералізований висип, дерматит, надмірне нічне потовиділення, вітиліго, гіпотрихоз, відчуття дискомфорту нігтів, макуло-папульозний висип, пошкодження шкіри, набряклість обличчя.

Рідко: свербіж*, висипи*, еритема*, набряк*.

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона*, епідермальний некроліз*, мультиформна еритема*, ексфоліативний 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

Невідомо: склеродермія.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.

Дуже часто: артралгія, міалгія.

Часто: біль у кінцівках, біль у кістках, судоми в ногах, міастенія, біль у спині.

Нечасто: біль у грудній клітці, м'язова слабкість, біль у шиї, у паху, спазми м'язів, м'язово-скелетний біль, дискомфорт у кінцівках.

Невідомо: системний червоний вовчак.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Часто: дизурія.

Нечасто: часте сечовипускання, гематурія, ніктурія, поліурія, нетримання сечі.

Рідко: ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз.

Нечасто: біль у грудях.

Загальні розлади та порушення у місці введення.

Дуже часто: стомлюваність, гіпертермія, астенія, біль; набряк, включаючи периферичний набряк та набряк обличчя.

Часто: 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), запалення слизової оболонки, озноб, зниженні працездатності, болі в грудях, грипоподібні захворювання, загальне нездужання, загальмованість, гіперпірексія.

Нечасто: дискомфорт у грудній клітці, порушення ходи, припухлість.

Рідко: астенія*, підвищення температури тіла*, дегідратація*, набряк*, нездужання*, екстравазація.

Лабораторні показники.

Часто: значне підвищення рівнів ферментів печінки – АСТ, АЛТ і лужної фосфатази, зниження маси тіла, зниження гематокриту, зменшення кількості еритроцитів, підвищення температури тіла, збільшення гамма-глутамілтрансферази.

Нечасто: значне підвищення рівня білірубіну, значне підвищення артеріального тиску, збільшення ваги, значне підвищення лактат дегідрогенази крові, значне підвищення глюкози крові, значне підвищення фосфору крові, зниження калію крові.

Рідко: підвищення рівня креатиніну крові*.

Травми, отруєння та ускладнення процедур.

Нечасто: гематома.

Рідко: місцева запальна реакція у раніше опроміненій ділянці тіла, радіаційний пневмоніт.

Побічні реакції при комбінованій хіміотерапії.

При комбінованій терапії паклітакселом і цисплатином частота і тяжкостейротоксичних ефектів переважно периферичної нейропатії були вищою 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 вищою, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. Частота і тяжкість мієлосупресії були нижчою в групі, яка одержувала паклітаксел шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином, порівняно з групою, 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 вище при введенні паклітакселу у дозі 220 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину у дозі 50 мг/м² поверхні тіла порівняно зі стандартною терапією 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 нижчою, 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 перелічених 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 (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 у місцях ін'єкцій (7 % порівняно з 1 %). Розбіжності у 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 більш 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 FAC). Частота розвитку астійної 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 вищою, 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 у хворих з іншими солідними пухлинами, які одержували монотерапію паклітакселом, була порівнянною.

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 діб у 41 % хворих і 30-35 діб – у 8 % хворих. В усіх пацієнтів, які перебували під наглядом, гематологічні показники нормалізувалися протягом 35 діб. Частота нейтропенії IV ступеня тяжкості тривалістю більше 7 діб 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 менш 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 початковими 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. Антidot 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 слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом, та негайно інформувати лікаря, якщо вагітність все ж таки настала. Під час лікування паклітакселом годування груддю слід припинити.

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 Актавіс, 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 в контакт з паклітакселом, необхідно знищувати згідно з установленою процедурою утилізації відходів, що містять цитотоксичні речовини.

Приготування інфузійних розчинів для внутрішньовенного введення.

Перед застосуванням концентрат для приготування розчину для інфузій Паклітаксел Актавіс 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 < 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.

Особливості застосування.

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

Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H₂-рецепторів. При комбінованому застосуванні разом з цисплатином Паклітаксел Актавіс слід вводити до 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 випадку 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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів – $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

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 наглядати 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 Актавіс рекомендується знизити на 20 % (у хворих на саркому 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 ЦНС, 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 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

Спостерігаються у пацієнтів, які паралельно проходять курс променевої терапії.

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

У період лікування паклітакселом необхідно утримуватись від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Необхідно враховувати, що Паклітаксел містить алкоголь, а деякі побічні ефекти можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

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 перед цисплатином. У такому 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 введенням паклітакселу і доксорубіцину, при первинній хімотерапії метастатичного раку молочної залози паклітаксел необхідно вводити через 24 години після доксорубіцину.

Метаболізм паклітакселу частково каталізується ізоферментами CYP2C8 і CYP3A4 цитохрому P450.

Клінічні дослідження продемонстрували, що головною метаболічною трансформацією у людей є CYP2C8-опосередковане перетворення паклітакселу у 6 α -гідроксипаклітаксел. Клінічно значущої взаємодії з іншими ферментами, крім CYP2C8, не очікується. Паралельний прийом кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, не уповільнює виведення паклітакселу з організму, 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 застосуванні 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 застосовувати пацієнтам, які отримують супутню терапію інгібіторами протеази.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Паклітаксел є антимітогеном рослинного походження, що діє на мікротрубочковий апарат клітини. Він стимулює складання мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує мікротрубочки внаслідок пригнічення деполімеризації, що спричинює пригнічення нормального процесу динамічної реорганізації мережі мікротрубочок, що важливо для клітинних функцій на етапі мітозу та інтерфази клітинного циклу. Крім того, паклітаксел індукуює утворення аномальних структур або «зв'язок» мікротрубочок упродовж клітинного циклу, а також множинних «зірок» з мікротрубочок під час мітозу.

Фармакокінетика.

Концентрація паклітакселу у плазмі крові після внутрішньовенного введення зменшується відповідно до двофазної кінетики.

Фармакокінетика паклітакселу визначалася після вливання препарату у дозах 135 і 175 мг/м² протягом 3 і 24 годин. Середній напівперіод термінальної фази становить від 3 до 52,7 години, а середні значення загального кліренсу варіювали від 11,6 до 24 л/год/м²; загальний кліренс має тенденцію до зниження при вищих концентраціях паклітакселу у плазмі крові. Середній об'єм розподілу у рівноважному стані варіював від 198 до 688 л/м², що вказує на інтенсивний позасудинний розподіл і/або зв'язування з тканинами. Протягом 3 годинних вливань фармакокінетика паклітакселу з підвищенням дози стає нелінійною. При збільшенні дози препарату на 30 % (від 135 мг/м² до 175 мг/м² поверхні тіла) максимальна концентрація у плазмі крові підвищувалася і AUC збільшувалася відповідно на 75 % і 81 %.

Коливання рівня системної експозиції паклітакселу для кожного хворого були мінімальні. При численних курсах лікування кумуляції паклітакселу не спостерігається.

Дослідження *in vitro* показують, що 89-98 % препарату знаходяться у зв'язаному стані. Присутність циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенгідраміну не впливає на зв'язування паклітакселу з білками.

Метаболізм паклітакселу у людини остаточно не досліджений. Середнє загальне виділення незміненого препарату з сечею змінюється з 1,3 % до 12,6 % від введеної дози, що вказує на інтенсивний ненирковий кліренс. Основними продуктами метаболізму є гідроксильовані метаболіти. Основним механізмом метаболізму паклітакселу є метаболізм у печінці і виділення з жовчю. Вплив порушень функції нирок або печінки на метаболізм паклітакселу в організмі після тригодинного вливання не досліджувався.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

прозорий, злегка в'язкий розчин, від безбарвного до блідо-жовтого кольору.

Термін придатності. До відкриття флакона. 3 роки.

Після відкриття флакона перед розведенням. Продемонстрована хімічна 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 та умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач (медичний персонал).

Після розведення

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

Умови зберігання.

Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C. Зберігати у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка.

По 5 мл (30 мг) або по 16,67 мл (16,7 мг) (100 мг), або по 25 мл (150 мг), або по 43,33 мл (260 мг), або по 50 мл (300 мг) у флаконі; по 1 флакону у пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сіндан Фарма СРЛ, Румунія.

S.C. SindanPharma S.R.L., Romania.

Актавіс Італія С.п.А., Італія.

Actavis Italy S.p.A., Italy.

Місцезнаходження.

Бульвар Іона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румунія.

11, Ion Mihalache Ave., the 1st district, Bucharest, 011171, Romania.

Віа Пастеур, 10, 20014 Нервіано (Мілан), Італія.

Via Pasteur, 10 20014 Nerviano (Milan), Italy.