

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або світло-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Таксани.

Код АТХ L01C D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Паклітаксел є антими́тотичним 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 екстраваскулярний 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 3-годинних 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).

Інтрасуб'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 нирковий кліренс. Ймовірно, паклітаксел метаболізується переважно у печінці за участю ізоферментів системи цитохрому P450 і виводиться з жовчю. Після введення паклітакселу, поміченого радіоактивним ізотопом, у середньому 26 %, 2 % і 6 % радіоактивності було екскретовано з калом відповідно у вигляді 6 α -гідроксипаклітакселу, 3'-р-гідроксипаклітакселу і 6 α -3'-р-дигідроксипаклітакселу. Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується відповідно ізоферментами CYP2C8, CYP3A4 і разом CYP2C8 CYP3A4. Вплив порушень функцій нирок і печінки на фармакокінетику паклітакселу при 3-годинних інфузіях формально не вивчався. Фармакокінетичні показники у одного пацієнта, який потребував гемодіалізу і лікувався паклітакселом у дозі 135 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-годинних інфузій, не відрізнялися від показників у хворих без порушень функції нирок.

При комбінованому застосуванні паклітакселу і доксорубіцину було відзначено збільшення тривалості розподілу та елімінації доксорубіцину і його метаболітів. При введенні паклітакселу негайно після доксорубіцину показники загальної експозиції доксорубіцину у плазмі крові були на 30 % вищі, ніж при введенні паклітакселу через 24 години після доксорубіцину.

Клінічні характеристики.

Показання.

- **Рак яєчників** (хіміотерапія першої лінії для лікування раку яєчників, а також у комбінації з цисплатиною 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. Паклітаксел протипоказаний у період вагітності та лактації. 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.

Особливі заходи безпеки.

Інструкції медичному персоналу. При роботі з Паклітакселом «Ебеве», як і з іншими антинеопластичними препаратами, необхідно дотримуватися обережності. Приготуванням розчинів для інфузій в 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.

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 до 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 у людини є CYP2C8-опосередковане перетворення паклітакселу у 6 α -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, кетоконазолу та інших протигрибкових похідних імідазолу, еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу, клопідогрелю, циметидину, ритонавіру, саквінавіру, індинавіру та нелфінавіру) або індукторів (наприклад рифампіцину, карбамазепіну, фенітоїну, фенobarбіталу, ефавірензу, невірапіну) ізоферментів CYP2C8 і CYP3A4.

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

Особливості застосування.

Лікування паклітакселом слід здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних 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 H₂-рецепторів.

При комбінованому застосуванні разом із цисплатином паклітаксел слід вводити до цисплатину.

Тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою, артеріальною гіпотензією (що потребують відповідних терапевтичних заходів), ангіоневротичним набряком і

генералізованою кропив'янкою, 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 паклітакселем 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 із саркомою Капоші отримували гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ).

Ризик токсичних ефектів (зокрема мієлосупресії III-IV ступеня тяжкості) вищий у пацієнтів з порушеннями функції печінки. При введенні паклітакселу шляхом 3-годинних 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 паклітакселем хворих з тяжким холестазом відсутня. Пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю не слід лікувати паклітакселем.

Тяжкі порушення провідності серця під час лікування паклітакселем 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 паклітакселем у пацієнта із саркомою Капоші, хворого на СНІД.

Коли паклітаксел застосовують у поєднанні з доксорубіцином або трастузумабом для первинної хіміотерапії 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 $\text{мг}/\text{м}^2$ 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 паклітакселем, тяжка

нейропатія розвивається рідко. У серйозних випадках рекомендується знижувати всі наступні дози паклітакселу на 20 % (на 25 % у разі саркоми Капоші). Периферична нейропатія може розвинутиися вже після першого курсу терапії і ставати тяжчою при продовженні лікування паклітакселом. Тяжка нейротоксичність частіше виникала у пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легенів та рак яєчників, які пройшли першу лінію хіміотерапії паклітакселом у вигляді 3-годинної інфузії в комбінації з цисплатином, ніж у пацієнтів, які отримували окремо паклітаксел або циклофосфамід з подальшим введенням цисплатину. Сенсорні порушення звичайно слабшають або зникають протягом кількох місяців після припинення терапії паклітакселом. Наявна нейропатія внаслідок попередньої хіміотерапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

Оскільки Паклітаксел «Ебеве» 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.

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.

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

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

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 175 мг/м^2 поверхні тіла вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, після чого вводити цисплатин у дозі 75 мг/м^2 поверхні тіла;
- паклітаксел у дозі 135 мг/м^2 поверхні тіла вводити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, після чого вводити цисплатин у дозі 75 мг/м^2 поверхні тіла.

Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія другої лінії раку яєчників. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 3-годинних 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 3-годинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай призначають 4 курси з інтервалами між ними 3 тижні.

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 – 220 мг/м² поверхні тіла при введенні шляхом 3-годинних 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 інтервалами між курсами 3 тижні. 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 3-годинних 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 3-годинних 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 3-годинних 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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ 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). Хворим, у яких була відмічена тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом 7 діб і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози зменшують на 20 % (на 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 «Ебеве» 0,9 % розчином

натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, є фізично і хімічно стабільними протягом 51 години у разі зберігання при температурі не вище 25 °C і 14 діб у разі зберігання при температурі 2-8 °C. Охолоджений засіб може випадати в осад, але може відновлюватись при перебуванні при кімнатній температурі (25 °C). Слід утилізувати флакон, якщо розчин каламутний або якщо осад повторно не розчиняється. Заморожування не впливає на термін придатності. 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 °C, якщо тільки розчин не готувався в контрольованих і атестованих асептичних умовах.

Готові до застосування розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом розчинника. Фільтрування не усуває цю каламутність. Розчин для інфузії необхідно вводити через вбудований в інфузійну систему мембранний фільтр із 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.

Надходили 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 припиняти інфузію.

Щоб мінімізувати вилужування диетилгексилфталату (DEHP) 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, це не спричиняє значного вилужування DEHP.

Діти.

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

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.

Побічні реакції.

Якщо не зазначено інше, наведені нижче результати базуються на сукупних даних з безпеки для 812 пацієнтів із солідними пухлинами, яких лікували монотерапією паклітакселом у клінічних дослідженнях. Оскільки група пацієнтів із саркомою Капоші має значні особливості, наприкінці цього розділу представлено спеціальний підрозділ, що описує клінічне дослідження за участю 107 пацієнтів із саркомою Капоші.

Якщо не вказано інше, частота і тяжкість зафіксованих несприятливих подій у цілому були однаковими у пацієнтів, які отримували паклітаксел для лікування раку яєчників, молочної залози, або недрібноклітинного раку легенів. Вік пацієнтів не впливав значним чином на жоден із виявлених видів токсичного впливу препарату.

Тяжкі реакції гіперчутливості з можливим летальним наслідком (такі як артеріальна гіпотензія, що потребує лікування, ангіоневротичний набряк, порушення функції дихання, що вимагають застосування бронходилататорів, генералізована кропив'янка) спостерігалися у 2 пацієнтів (<1 % пацієнтів). 34 % пацієнтів (17 % всіх циклів терапії) мали незначні реакції гіперчутливості, головним чином припливи та висипання, які не вимагають терапевтичного втручання і відміни терапії паклітакселом.

Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом є *пригнічення функції кісткового мозку*. Тяжка нейтропенія (< 500/мм³) спостерігалася у 28 % пацієнтів, але не супроводжувалась випадками гарячки. Тільки 1 % пацієнтів мали тяжку нейтропенію протягом ≥ 7 днів. Тромбоцитопенія спостерігалася в 11 % пацієнтів. У 3 % пацієнтів кількість тромбоцитів знижувалась до < 50000/мм³, щонайменше один раз під час дослідження. Анемія спостерігалася у 64 % пацієнтів, у тому числі тяжка (Hb < 5 ммоль/л) у 6 % пацієнтів. Частота і тяжкість анемії залежить від початкових рівнів гемоглобіну.

Артралгія або міалгія спостерігалися у 60 % пацієнтів, у тяжкій формі – у 13 % пацієнтів.

Були окремі повідомлення про випадки *синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові*, часто в поєднанні з сепсисом або дисфункцією декількох органів.

Облисіння спостерігалось у 87 % пацієнтів, які отримували паклітаксел. Більшість випадків облисіння спостерігалися в перший місяць після початку лікування паклітакселом. Значне випадіння волосся ≥ 50 % очікує більшість пацієнтів, які зазнають облисіння.

Місцеві реакції – у місцях ін'єкцій може спостерігатися локальний набряк, біль, еритема та індурація. Випадкова екстравазація може спричинити целюліт. Були повідомлення про випадки лущення шкіри, іноді пов'язані з екстравазацією. Можливі зміни пігментації шкіри. Є поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введень препарату. Специфічне лікування реакцій екстравазації зараз невідоме. У деяких випадках, початок реакції у місці ін'єкції мали місце відразу після тривалого вливання або виникали з затримкою на 7-10 днів.

Нижче наведені побічні реакції, які спостерігалися при монотерапії паклітакселом шляхом 3-годинної інфузії при лікуванні метастатичних форм раку (812 пацієнтів, що проходили лікування у клінічних дослідженнях), а також виявлені при постмаркетинговому нагляді*.

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 – із летальним наслідком; нечасто – септичний шок; рідко* – пневмонія, перитоніт, сепсис.

З боку системи крові і лімфатичної системи: дуже часто – мієлосупресія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, схильність до кровотеч; рідко* – фебрильна нейтропенія; дуже рідко* – гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром; невідомо – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

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 потовиділення, артеріальна гіпертензія); рідко* – анафілактичні реакції; дуже рідко* – анафілактичний шок.

Метаболічні розлади: дуже рідко – анорексія; 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.

[#] Може зберігатися після 6 місяців відміни паклітакселу.

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 серцебиття, 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; невідомо* – флебіт.

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

дуже рідко* – кашель, легенева гіпертензія.

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, синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

З боку скелетно-м'язової системи: дуже часто – артралгія, міалгія; невідомо* – системний червоний вовчак.

Загальні розлади і місцеві реакції: 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. Є 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 білірубіну; рідко* – підвищення рівня креатиніну крові.

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

Опис деяких побічних реакцій.

У пацієнок із раком молочної залози, які отримали паклітаксел як допоміжне лікування після АС, порівняно з пацієнтками, які отримували тільки АС, більш часто спостерігалися ознаки нейросенсорної токсичності, реакції гіперчутливості, артралгія/міалгія, анемія, інфекції, гарячка, нудота/блювання і діарея. Проте частота цих явищ відповідала частоті при застосуванні монотерапії паклітакселом, як було зазначено вище.

Токсична дія на кровоносну і лімфатичну систему.

Мієлосупресія є головним дозолімітуючим токсичним ефектом. Найбільш істотним проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Протягом першого циклу лікування тяжка нейтропенія (< 500 клітин/мм³) спостерігалася у 20 % пацієнтів. Протягом усього періоду терапії тяжка нейтропенія спостерігалася у 39 % пацієнтів. Нейтропенія, що тривала понад 7 днів, було зафіксовано у 41 % хворих, і нейтропенія, що тривала протягом 30-35 днів – у 8 % пацієнтів. В усіх пацієнтів, що перебували під наглядом, гематологічні показники нормалізувалися протягом 35 діб. Частота виникнення нейтропенії класу 4, яка тривала 7 днів і більше, склала 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 і була тяжкою (< 50000 клітин/мм³) в 9 % випадків. У 14 % пацієнтів зменшилась кількість тромбоцитів до < 75000 клітин/мм³, щонайменше, один раз під час лікування. Про випадки кровотечі, пов'язані з паклітакселом, повідомлялося в < 3 % пацієнтів, які було локалізовано.

Анемія (Hb < 11 г/дл) була відзначена у 61 % пацієнтів і була тяжкою (Hb < 8 г/дл) в 10 % випадків. 21 % пацієнтів потребували трансфузій еритроцитарної маси.

Комбінована хіміотерапія.

Паклітаксел із цисплатином.

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

У хворих на недрібноклітинний рак легенів і в хворих на рак яєчників, які отримували паклітаксел протягом 3 годин з подальшим введенням цисплатину, збільшувалася частота виникнення випадків тяжкої нейротоксичності. 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.

У пацієнтів, які отримували паклітаксел і цисплатин, підвищений ризик розвитку ниркової недостатності, порівняно з пацієнтами, які отримували лише цисплатином при лікуванні гінекологічних пухлин.

Нижче викладені результати двох великих досліджень хіміотерапії першої лінії раку яєчника (паклітаксел цисплатин: у понад 1050 пацієнток); двох досліджень фази III лікування першої лінії метастатичного раку молочної залози: одне дослідження комбінації з доксорубіцином (паклітаксел доксорубіцин: 267 пацієнток), інше дослідження комбінації з трастузумабом (плановий аналіз підпопуляції паклітаксел трастузумаб: 188 пацієнток) і двох досліджень фази III лікування пізніх стадій недрібноклітинного раку легенів (паклітаксел цисплатин: більше 360 пацієнтів).

У хворих на рак яєчників, які одержували хіміотерапію першої лінії паклітакселом шляхом 3-годинних 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 мієлосупресії були нижчі у групі, яка одержувала паклітаксел шляхом 3-годинних 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 3-годинних 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 FAC). Частота і тяжкість нудоти і блювання при терапії паклітакселом (220 мг/м²) і доксорубіцином (50 мг/м²) були нижчі, ніж при лікуванні за схемою FAC. Частково це може пояснюватися застосуванням кортикостероїдів.

Паклітаксел із трастузумабом.

При хіміотерапії першої лінії паклітакселом шляхом 3-годинних 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 вище, 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 та монотерапії паклітакселом була порівнянною.

Паклітаксел з доксорубіцином.

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 FAC). Частота розвитку застійної 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: 10 % vs 0 %, інколи серцева недостатність III-IV функціонального класу: 2 % vs 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.

Особливі групи пацієнтів

Радіаційний пневмоніт був зареєстрований у пацієнтів, які проходили одночасно променеву 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 із саркомою Капоші і хворих з іншими солідними пухлинами, які одержували монотерапію паклітакселом, були порівнянними.

Гепатобіліарні розлади: можливе підвищення рівнів білірубіну, лужної фосфатази і АСТ у пацієнтів з нормальними вихідними показниками функції печінки (більше половини з цих пацієнтів одержували інгібітори протеази). Інколи спостерігалось значне підвищення зазначених показників.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Олія рицинова поліетоксильована, яка входить до складу Паклітакселу «Ебеве», може спричинити вилужування диетилгексилфталату (DEHP) з пластифікованого ПВХ. Інтенсивність цього процесу залежить від тривалості дії і концентрації олії рицинової. Тому готувати, зберігати і вводити розчини для інфузій необхідно з використанням контейнерів і систем, що не містять ПВХ.

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

Упаковка.

Флакон з безбарвного скла, закупорений пробкою з галобутилового каучуку з фторполімерним покриттям і алюмінієвим 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 флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.