

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПАКЛІТАКСЕЛ-ВІСТА

(PACLITAXEL-VISTA)

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.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, злегка в'язкий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору.

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

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 в дозах 135 мг/м² і

175 мг/м² протягом 3 і 24 годин відповідно. 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 до 175 мг/м² поверхні тіла) максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) підвищувалася і площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) збільшувалася відповідно на 75 і 81 %.

Після введення паклітакселу в дозі 100 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій середній показник $C_{\max}$ у 19 хворих зі саркомою Капоші становив 1530 нг/мл (діапазон: 761–2860 нг/мл), середня AUC – 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 години (діапазон: 12–33 години).

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 % паклітакселу зв'язується з білками плазми крові людини. Наявність 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 із сечею змінюється з 1,3 до 12,6 % від введеної дози, що вказує на інтенсивний ненирковий кліренс. Основними продуктами метаболізму є гідроксильовані метаболіти. 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 6α-гідроксипаклітакселу, 3'-р-гідроксипаклітакселу і 6α-3'-р-дигідроксипаклітакселу. Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується відповідно ізоферментами CYP2C8, CYP3A4 і разом CYP2C8 CYP3A4. Вплив порушень функції нирок або печінки на метаболізм паклітакселу в організмі після 3-годинного вливання не досліджувався. Фармакокінетичні показники в 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 одразу після доксорубіцину показники загальної експозиції доксорубіцину у плазмі крові були на 30 % вищі, ніж при введенні паклітакселу через 24 години після доксорубіцину.

Для застосування паклітакселу в комбінації з іншими методами терапії слід звернутися до відповідних інструкцій щодо застосування цисплатину, доксорубіцину та трастузумабу для подальшої інформації щодо застосування цих лікарських засобів.

Клінічні характеристики.

Показання.

- *Рак яєчників:*
 - препарат першої лінії для лікування раку яєчників, а також у комбінації з цисплатином при поширеній формі раку яєчників або при залишкових пухлинах після лапаротомії розміром більше 1 см;
 - препарат другої лінії для лікування метастатичного раку яєчників, якщо стандартна терапія препаратами платини виявилася неефективною.
- *Рак молочної залози:*
 - ад'ювантне лікування пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами;
 - первинна хіміотерапія місцевопоширеного чи метастатичного раку молочної залози у комбінації з антрациклінами або з трастузумабом у разі виявленої імуногістохімічним методом надекспресії онкопротейну HER-2 (3) або ж при наявності протипоказань до терапії антрациклінами;
- *монотерапія метастатичного раку молочної залози у хворих, яким не планують проведення стандартної терапії антрациклінами, або ж у разі неефективності попередньої терапії антрациклінами).*
- *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 (терапія другої лінії поширеної саркоми Капоші у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами).*

Протипоказання.

- Гіперчутливість до паклітакселу або до будь-якого іншого компонента лікарського препарату (особливо до олії рицинової поліетоксильованої).
- Вагітність та період годування груддю.
- Нейтропенія до початку лікування (початкова кількість нейтрофілів $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, у випадку саркоми Капоші у хворих на СНІД кількість нейтрофілів $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9/\text{л}$).
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.
- Вірусні інфекції.
- Захворювання серцево-судинної системи.

Особливі заходи безпеки.

Інструкції медичному персоналу

При роботі з Паклітакселом-Віста, як і з іншими цитостатичними препаратами, необхідно дотримуватись обережності. Приготуванням розчинів для інфузій повинен займатися підготовлений персонал у спеціально відведеній зоні з додержанням усіх правил асептики. 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). 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 великою кількістю води. При вдиханні розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння у горлі та нудота.

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 наявний нерозчинений осад, препарат застосовувати не можна, такий флакон слід знищити згідно зі встановленою процедурою утилізації небезпечних відходів.

Не рекомендується використовувати дозатори або голки типу Chemo, тому що вони можуть пошкодити гумову пробку флакона, що призведе до втрати стерильності. *Підготовка розчину для інфузії.*

Перед інфузією Паклітаксел-Віста повинен бути розведений в асептичних умовах. Паклітаксел розводять 0,9 % ізотонічним розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози або 5 % розчином глюкози з 0,9 % розчином натрію хлориду (1:1), або у розчині Рінгера плюс 5 % розчин глюкози до концентрації від 0,3 до 1,2 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність розчину після розведення 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % розчином глюкози, 5 % розчином глюкози з 0,9 % розчином хлориду натрію (1:1) або 5 % розчином глюкози в розчині Рінгера (1:1) була продемонстрована протягом 72 годин при температурі не вище 25 °C. З мікробіологічної точки зору препарат підлягає негайному використанню. Якщо розчин не введено одразу після приготування, то відповідальність за умови та термін зберігання розчину до моменту його введення несе користувач. Розведені розчини не слід зберігати у холодильнику.

Після підготовки розчин може бути мутним. Це зумовлене наявністю розчинника в концентраті. Не рекомендується використовувати фільтрацію для усунення мутності. Інфузію препаратом Паклітаксел-Віста слід проводити через вбудовані в інфузійні системи мембранні фільтри з діаметром пор не більше 0,22 мкм. При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається.

Рідко повідомлялось про осадження під час 24-годинної інфузії. Хоча причина осадження не відома, це може відбуватися через перенасичення розчину. Щоб зменшити ризик осадження, препарат Паклітаксел-Віста слід застосовувати якнайшвидше після розведення та уникати надмірного збовтування. Інфузійну систему перед використанням треба ретельно промити. Під час інфузії слід регулярно контролювати вигляд розчину і припинити інфузію, якщо виник осад.

Утилізація.

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, що були в контакт з паклітакселом, необхідно знищити 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 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 інтервалу між введенням 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 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 інгібітора CYP3A4, не уповільнює виведення паклітакселу з організму, тому обидва препарати можна застосовувати одночасно, без корекції доз. Інформація про можливу взаємодію паклітакселу з індукторами та інгібіторами CYP3A4 обмежена, тому необхідна обережність при одночасному застосуванні інгібіторів (наприклад, кетоконазолу та інших протигрибкових похідних імідазолу, еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу, клопідогрелю, циметидину, ритонавіру, саквінавіру, індинавіру та нелфінавіру) 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.

Дія інших препаратів може змінюватися через наявність спирту у даному лікарському засобі.

Особливості застосування.

Лікування Паклітакселом-Віста необхідно здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів. Оскільки можливі

реакції гіперчутливості, в наявності повинно 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 із цисплатином Паклітаксел-Віста слід вводити перед цисплатином.

Тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою, артеріальною гіпотензією (що потребують відповідних терапевтичних заходів), ангіоневротичним набряком і генералізованою кропив'янкою, спостерігалися менше ніж в 1 % хворих, які застосовували паклітаксел після адекватної премедикації. Ймовірно, ці симптоми є гістамін-опосередкованими реакціями. У випадку появи тяжких реакцій гіперчутливості вливання паклітакселу необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування, причому не слід повторно вводити препарат.

Такі другорядні симптоми як гіперемія або інші шкірні реакції не потребують припинення терапії. Препарат містить олію рицинову поліетоксильовану, яка може викликати тяжкі алергічні реакції.

Пригнічення функції кісткового мозку (головним чином нейтропенія) є токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату. Під час лікування препаратом необхідно визначати вміст формених елементів крові не менше двох разів на тиждень. Хворим не слід знову призначати препарат до відновлення вмісту нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ – у разі саркоми Капоші), а тромбоцитів — $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \cdot 10^9/\text{л}$ у разі саркоми Капоші). Під час клінічних досліджень більшість хворих із саркомою Капоші отримували гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ).

Порушення функції печінки. Ризик токсичних ефектів (зокрема мієлосупресії III–IV ступеня тяжкості) вищий у пацієнтів із порушеннями функції печінки. При введенні паклітакселу шляхом 3-годинних інфузій не спостерігається посилення токсичних ефектів у пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки. Однак при тривалішому введенні паклітакселу у хворих із помірними порушеннями функції печінки може спостерігатися більш виражена мієлосупресія. Пацієнтам із 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 із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Інформація про лікування паклітакселом хворих із тяжким холестазом відсутня.

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, артеріальної гіпертензії та 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 зафіксований

один випадок розвитку серцевої недостатності після терапії паклітакселом 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, яким планують таку комбіновану терапію, перед початком лікування повинні проходити ретельне кардіологічне обстеження, що включає ЕКГ і ЕхоКГ-дослідження, а також MUGA-сканування. У 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 мг/м^2 поверхні тіла). Якщо результати досліджень 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* виникає часто, тяжкі симптоми відзначаються рідко. У випадках тяжкої периферичної нейропатії при подальших курсах лікування дозу паклітакселу рекомендується знизити на 20 % (у хворих на саркому Капоші – на 25 %). 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 зазвичай слабшають або зникають протягом кількох місяців після припинення терапії паклітакселом. Наявна нейропатія внаслідок попередньої хіміотерапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

Етанол. Оскільки паклітаксел містить етанол, слід враховувати його можливий вплив на ЦНС, а також інші можливі ефекти. Застосування препарату може бути шкідливим для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Цю інформацію необхідно враховувати при застосуванні лікарського засобу дітям та пацієнтам із підвищеним ризиком, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією. Наявна кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може змінити дію інших препаратів.

Необхідно вживати усіх заходів для запобігання внутрішньоартеріальному введенню паклітакселу, оскільки експерименти на тваринах виявили тяжкі тканинні реакції після внутрішньоартеріального введення препарату.

Внутрішньоартеріальне застосування

Необхідно вживати усіх заходів для запобігання внутрішньоартеріальному введенню паклітакселу, оскільки експерименти на тваринах виявили тяжкі тканинні реакції після внутрішньоартеріального застосування препарату.

Псевдомембранозний коліт

Рідко при лікуванні паклітакселом повідомляли про розвиток псевдомембранозного коліту, включаючи випадки, коли пацієнти одночасно не лікувалися антибіотиками. Це необхідно враховувати при диференціальній діагностиці у разі розвитку тяжкої або персистуючої діареї у процесі або незабаром після лікування паклітакселом. *Тяжкий мукозит*

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

Інтерстиціальний пневмоніт

При хіміотерапії паклітакселом у поєднанні з променевою терапією на ділянку легенів, незалежно від їхньої послідовності, були відзначені випадки розвитку інтерстиціального пневмоніту.

Комбіноване застосування з іншими антинеопластичними препаратами.

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

Тератогенність, ембріотоксичність та мутагенність.

Було показано, що паклітаксел має тератогенну, ембріотоксичну і мутагенну дію в декількох експериментальних системах, тому пацієнтам репродуктивного віку та/або їх партнерам слід користуватися засобами контрацепції щонайменше протягом 6 місяців після закінчення лікування паклітакселом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інші застереження.

Пацієнти із тяжкою нирковою недостатністю не повинні лікуватися паклітакселом. Паклітаксел містить олію рицинову поліетоксильовану, яка може викликати тяжкі алергічні реакції.

Гормональна контрацепція заборонена у випадку HR -пухлин.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Показано, що паклітаксел виявляє ембріотоксичність та фетотоксичність в експериментах на кроликах і зменшує фертильність щурів. Немає достатніх даних щодо застосування паклітакселу вагітним жінкам. Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, паклітаксел представляє потенційний ризик для плода. Тому паклітаксел протипоказаний під час вагітності. Жінкам репродуктивного віку не слід планувати вагітність у процесі лікування паклітакселом, а у разі настання вагітності негайно інформувати лікаря. Жінки та чоловіки репродуктивного віку та/або їхні партнери повинні користуватись надійними засобами контрацепції у період лікування і щонайменше 6 місяців після закінчення лікування паклітакселом та негайно проінформувати лікаря, якщо вагітність все ж таки настала. Період годування груддю

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

Фертильність

Встановлено, що паклітаксел знижує фертильність у щурів. Невідомо, чи застосовне це для людей. Пацієнтам чоловічої статі слід провести криоконсервацію сперми до початку лікування паклітакселем через ризик безпліддя.

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

У період лікування паклітакселем необхідно утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Необхідно враховувати, що лікарський засіб Паклітаксел-Віста містить алкоголь, а деякі побічні реакції можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

До початку лікування паклітакселем усім пацієнтам необхідно отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H₂-рецепторів за такою схемою:

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 із вбудованими мембранними фільтрами з розміром пор $\leq 0,22$ мкм. Хіміотерапія першої лінії раку яєчників

Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселем і цисплатиною.

Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози паклітакселу:

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

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

– 3 тижні.

Хіміотерапія другої лінії раку яєчників

Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-х 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 3-х 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 слід вводити через 24 години після доксорубіцину.

Рекомендована доза паклітакселу – 220 мг/м² поверхні тіла, вводити шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

При комбінованому застосуванні з трастузумабом паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій з інтервалами між курсами 3 тижні. Паклітаксел можна вводити наступного дня 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 3-х внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія поширеного недрібноклітинного раку легені

Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. Паклітаксел вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-х 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 100 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-х внутрішньовенних інфузій через кожні 2 тижні.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки

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

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок

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

Наступні дози паклітакселу необхідно коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнта.

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

Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій

Перед застосуванням концентрат для приготування розчину для інфузій Паклітаксел-Віста необхідно розвести, додержуючись правил асептики, 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % розчином глюкози, 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.

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-Віста 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 °С і 14 діб – у разі зберігання при температурі 2-8 °С. Охолоджений засіб може випадати в осад, але може відновлюватися при знаходженні у приміщенні (при кімнатній температурі 25 °С). 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 °С, якщо тільки розчин не готувався в контрольованих і атестованих асептичних умовах.

Приготовані розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом основних носіїв. 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.

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 діетилгексилфталату (ДЕГФ) 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 із поліпропілену, поліолефіну) і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можна підключати короткими трубками з ПВХ, це не спричиняє значного вилужування ДЕГФ.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам віком від 65 років не рекомендуються будь-які додаткові зниження режиму дозування, окрім тих, що є характерними для всіх пацієнтів. З 229 пацієнтів, які отримували монотерапію паклітакселом при раку молочної залози, 13 % були віком від 65 років, а 2 % – віком від 75 років. У пацієнтів віком від 65 років не було частіших випадків токсичності. Однак подальший аналіз у 981 пацієнта, якому вводили паклітаксел як монотерапію при метастатичному раку молочної залози, 15 % із яких були віком до 65 років, а 2 % були ≥ 75 років, виявили вищу частоту носової кровотечі, діареї, дегідратації, нездужання та периферичного набряку, ніж у пацієнтів віком ≥ 65 років. З 421 пацієнта з аденокарциномою підшлункової залози, якому вводили паклітаксел та гемцитабін у рандомізованому дослідженні, 41 % були віком від 65 років, а 10 % – віком від 75 років. У пацієнтів віком від 75 років, яким вводили паклітаксел та гемцитабін, спостерігали вищу частоту серйозних побічних реакцій та побічних реакцій, що призводили до припинення лікування. Пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози віком від 75 років необхідно ретельно обстежувати перед прийняттям рішення щодо призначення терапії. Серед 514 пацієнтів із недрібноклітинним раком, яким вводили паклітаксел у комбінації з карбоплатином, 31 % були віком від 65 років, 3,5 % – віком від 75 років. Випадки мієлосупресії, периферичної нейропатії та артралгії були частішими у пацієнтів віком від 65 років порівняно з пацієнтами віком до 65 років. Існує обмежений досвід застосування паклітакселу/карбоплатину у пацієнтів віком від 75 років. Фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання із застосуванням даних 125 пацієнтів з розповсюдженими солідними пухлинами виявило, що пацієнти віком ≥ 65 років можуть бути більш чутливими до розвитку нейтропенії упродовж першого циклу терапії.

Спосіб застосування. Паклітаксел необхідно вводити лише у спеціалізованих установах для застосування цитостатиків під контролем кваліфікованого онколога.

Діти.

Безпека та ефективність застосування паклітакселу дітям не встановлені, тому паклітаксел не рекомендується для застосування цій 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 дані стосуються сукупної бази з безпеки для 812 пацієнтів зі солідними пухлинами, які застосовували у процесі клінічних досліджень паклітаксел як монотерапію. Оскільки група пацієнтів із саркомою Капоші має відмінності, наприкінці цього розділу відокремлено підрозділ, в якому наведено дані клінічних досліджень за участю 107 пацієнтів із саркомою Капоші.

Частота та інтенсивність побічних реакцій у хворих на рак яєчників, рак молочної залози та недрібноклітинний рак легенів суттєво не відрізняються. Вік не впливав на жодний із спостережуваних видів токсичності.

Моноterapia

Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом є пригнічення функції кісткового мозку. Тяжка нейтропенія ($< 500/\text{мм}^3$) спостерігалася у 28 % пацієнтів, але випадків гарячки не зареєстровано. Тільки в 1 % пацієнтів спостерігалася тяжка нейтропенія протягом ≥ 7 днів. Спостерігалася тромбоцитопенія із рівнем тромбоцитів $< 50000/\text{мм}^3$, у незначної кількості пацієнтів принаймні один раз під час дослідження, та анемія (частота епізодів і тяжкість анемії залежать від початкового рівня гемоглобіну). Повідомляли про синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), часто – у поєднанні зі сепсисом або поліорганною недостатністю. Нейротоксичність, в основному периферична нейропатія, ймовірно, виникає часто і є більш тяжким побічним ефектом, що розвивається при 3-годинній інфузії $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ паклітакселу (у 85 % випадків – нейротоксичність, у 15 % випадків – тяжка), ніж при 24-годинній інфузії $135 \text{ мг}/\text{м}^2$ паклітакселу (у 25 % випадків – периферична нейропатія, у 3 % – тяжка) у комбінації паклітакселу з цисплатином. У пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів та з карциномою яєчників, які отримували паклітаксел протягом 3 годин із подальшим введенням цисплатину, частота вираженої нейротоксичності була явно вищою. Периферична нейропатія може розвинутиися після першого ж курсу лікування і посилюватися після наступних введень паклітакселу. Іноді вона є причиною відміни терапії паклітакселом. Сенсорна симптоматика послаблюється або зникає через декілька місяців після припинення лікування паклітакселом. Наявна нейропатія, яка виникла внаслідок попередньої терапії, не є протипоказанням для лікування паклітакселом. Крім того, було продемонстровано, що периферична нейропатія може зберігатися протягом 6 місяців після відміни паклітакселу.

Тяжкі реакції гіперчутливості, які можуть мати летальний наслідок (гіпотензія, що вимагає терапевтичного втручання; ангіоневротичний набряк; порушення функції дихання, що вимагають застосування бронходилататорів; генералізована кропив'янка) спостерігалися у 2 пацієнтів (< 1 % всіх пацієнтів). У 34 % пацієнтів (17 % всіх курсів лікування) виникали легкі реакції гіперчутливості. Такі легкі реакції, головним чином припливи та висипання, не потребували терапевтичного втручання і відміни терапії паклітакселом.

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

У місцях ін'єкцій може спостерігатися локальний набряк, біль, еритема та індурація. Випадкова екстравазація може спричинити целюліт. Є поодинокі повідомлення про лущення та/або некроз шкіри, пов'язані з екстравазацією. Також може змінюватися колір шкіри. Зареєстровані окремі повідомлення про шкірні реакції, так звані місцеві запальні реакції в ділянці попередньої екстравазації після введення паклітакселу в іншому місці. Дотепер не існує специфічного лікування реакцій екстравазації. У деяких випадках початок реакції у місці інфузії спостерігався безпосередньо під час довготривалої інфузії або через 7–10 днів.

Алопеція спостерігалася у 87 % пацієнтів, які отримували паклітаксел. Більшість випадків облісіння спостерігалися в перший місяць після початку лікування паклітакселом. Значне випадіння волосся ≥ 50 % очікує більшість пацієнтів, які зазнають облісіння. *Нижче наведений перелік включає побічні реакції, які спостерігалися при монотерапії*

паклітакселем шляхом 3-годинної інфузії при лікуванні метастатичних форм раку (812 пацієнтів, які проходили лікування у клінічних дослідженнях), і побічні реакції, отримані з постмаркетингового досвіду. Останні можуть бути віднесені до паклітакселу незалежно від схеми лікування.

Частота побічних явищ визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У межах кожної частотної групи побічні ефекти представлені в порядку зменшення їх серйозності. *Інфекції та інвазії*

Дуже часто: інфекції (переважно сечового тракту і верхніх дихальних шляхів, включаючи простий герпес, оральний кандидоз, фарингіт, риніт), у поодиноких випадках – із летальним наслідком.

Нечасто: тяжкі інфекції, септичний шок.

Рідко: пневмонія*, перитоніт*, сепсис*.

Дуже рідко: псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже часто: міелосупресія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, схильність до кровотеч.

Часто: нейтропенічна гарячка*.

Нечасто: тяжка анемія.

Рідко: фебрильна нейтропенія*.

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

Частота невідома: дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром), часто у поєднанні зі сепсисом або поліорганною недостатністю*.

З боку імунної системи

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

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

Рідко: анафілактичні реакції*.

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

Частота невідома: бронхоспазм.

З боку обміну речовин та метаболізму

Нечасто: втрата та збільшення маси тіла.

Дуже рідко: анорексія*.

Частота невідома: синдром лізису пухлини*.

Психічні розлади

Дуже рідко: стан сплутаності свідомості*.

З боку нервової системи

Дуже часто: нейротоксичність** (переважно периферична нейропатія), парестезія, сонливість.

Часто: депресія, тяжка нейропатія (переважно периферична нейропатія), нервозність, безсоння, порушення мислення, гіпокінезія, порушення ходи, гіпостезія, спотворення смаку.

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

Дуже рідко: вегетативна нейропатія (що призводить до паралітичної непрохідності кишечника та 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 вище рекомендованих.

Частота невідома: макулярний набряк*, фотопсія*, плаваюче помутніння скловидного тіла*.

З боку органів слуху і лабіринту

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

З боку серця

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.

Дуже рідко: фібриляція передсердь*, надшлуночкова тахікардія*.

З боку судинної системи

Дуже часто: артеріальна гіпотензія.

Часто: вазодилатація (припливи).

Нечасто: тромбоз, артеріальна гіпертензія, тромбофлебіт.

Дуже рідко: шок*.

Частота невідома: флебіт*.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часто: носова кровотеча.

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.

Рідко: обструкція кишечника*, перфорація кишечника*, ішемічний коліт*, гострий панкреатит*.

Дуже рідко: мезентеріальний тромбоз*, псевдомембранозний коліт*, нейтропенічний коліт*, асцит*, езофагіт*, запор*, гіпогідратація*.

З боку гепатобіліарної системи

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

З боку шкіри та підшкірної тканини

Дуже часто: алопеція.

Часто: тимчасові та незначні зміни нігтів і шкіри, сухість шкіри, акне.

Нечасто: зміни кольору нігтів.

Рідко: свербіж*, висипання*, 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 рук і ніг від сонця), фолікуліт*.

Частота невідома: склеродермія*, синдром долонно-підшовної еритродизестезії*.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Дуже часто: артралгія, міалгія, біль у кістках, судоми в ногах, міастенія, біль у спині. Частота невідома: системний червоний вовчак*.

З боку нирок та сечовидільної системи

Часто: дизурія.

Рідко: ниркова недостатність.

Загальні розлади та порушення у місці введення

Дуже часто: біль, набряк, включаючи периферичний та набряк обличчя.

Часто: реакції у місці ін'єкцій (включаючи локалізований набряк, біль, еритему, індурацію, слабкість, знебарвлення та набряк шкіри; випадкова екстравазація може спричинити целюліт, фіброз шкіри і некроз шкіри).

Рідко: біль у грудях, озноб, підвищення температури тіла*, дегідратація*, астения*, 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 рівня ферментів печінки (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і лужної фосфатази).

Нечасто: значне підвищення рівня білірубіну.

Рідко: підвищення рівня креатиніну крові*.

* Повідомлялося протягом постмакетингового нагляду паклітакселу.

** Можуть залишатися протягом 6 місяців після відміни паклітакселу.

У пацієнтів із раком молочної залози, які застосовували паклітаксел для ад'ювантної терапії після стандартної комбінованої терапії антрациклінами з циклофосфамідами (АЦ), спостерігалися нейротоксичність, реакції гіперчутливості, артралгія/міалгія, анемія, інфекція, гарячка, нудота/блювання і діарея частіше порівняно з пацієнтами, які одержували тільки АЦ. Частота цих побічних реакцій узгоджувалася з монотерапією паклітакселом, як зазначено вище.

Токсична дія на кровоносну і лімфатичну систему

Мієлосупресія є головним дозозлімітуючим токсичним ефектом. Найбільш істотним проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Протягом першого циклу лікування тяжка нейтропенія ($< 500/\text{мм}^3$) спостерігалася у 20 % пацієнтів. Протягом усього періоду терапії тяжка нейтропенія спостерігалася у 39 % пацієнтів. Нейтропенію, що тривала понад 7 днів, було зафіксовано у 41 % хворих, і нейтропенію, що тривала протягом 30–35 днів, – у 8 % пацієнтів. В усіх пацієнтів, які перебували під наглядом, гематологічні показники нормалізувалися протягом 35 діб. Частота виникнення нейтропенії IV ступеня, яка тривала 7 днів і більше, становила 22 %.

Нейтропенічна гарячка, пов'язана з лікуванням паклітакселом, була відзначена у 14 % пацієнтів, під час 1,3 % курсів терапії. У процесі лікування паклітакселом було відзначено три септичні епізоди (2,8 %), які призвели до летального наслідку.

Тромбоцитопенія спостерігалася у 50 % пацієнтів і була тяжкою ($< 50000/\text{мм}^3$) у 9 % випадків. У 14 % пацієнтів зменшилася кількість тромбоцитів до $< 75000/\text{мм}^3$ щонайменше один раз під час лікування. Про випадки кровотечі, пов'язані з паклітакселом, повідомляли у < 3 % пацієнтів, але ці кровотечі були локалізовані. Анемія ($\text{Hb} < 11 \text{ г/дл}$) була відзначена у 61 % пацієнтів і

була тяжкою ($Hb < 8$ г/дл) у 10 % випадків. 21 % пацієнтів потребували трансфузій еритроцитарної маси.

Комбінована терапія

При комбінованій терапії паклітакселом і цисплатином нейротоксичність, головним чином периферична нейропатія, спостерігається частіше і є більш тяжкою при введенні 175 мг/м^2 паклітакселу протягом 3 годин (нейротоксичні ефекти були відзначені у 85 % пацієнтів, у 15 % – тяжкі), ніж при введенні 135 мг/м^2 протягом 24 годин (нейротоксичні ефекти були відзначені у 25 % пацієнтів, у 3 % – тяжкі).

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

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

Нижче наведені дані належать до:

- двох великих досліджень хіміотерапії першої лінії раку яєчників (паклітаксел цисплатин; понад 1050 пацієнток);
- двох досліджень III фази хіміотерапії першої лінії метастатичного раку молочної залози – одне дослідження комбінації із доксорубіцином (паклітаксел доксорубіцин; 267 пацієнток); друге дослідження комбінації з трастузумабом (плановий аналіз підгрупи паклітаксел трастузумаб; 188 пацієнток);
- 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 та реакцій гіперчутливості були вищими, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. Частота і тяжкість мієлосупресії були нижчими в групі, яка одержувала паклітаксел шляхом 3-годинних 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, гарячки та діареї були вищими при введенні паклітакселу в дозі 220 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину в дозі 50 мг/м^2 поверхні тіла порівняно зі стандартною терапією 5-фторурацилом (500 мг/м^2), доксорубіцином (50 мг/м^2) і циклофосфамідом (500 мг/м^2) (схема FAC). Частота і тяжкість виникнення нудоти і блювання при терапії паклітакселом (220 мг/м^2) і доксорубіцином (50 мг/м^2) були нижчими, ніж при лікуванні за схемою FAC. Частково це можна пояснити застосуванням кортикостероїдів.

Паклітаксел із трастузумабом

При хіміотерапії першої лінії паклітакселом шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з трастузумабом частота зазначених нижче побічних реакцій (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 % проти 1 %), інфекція (46 % проти 27 %), озноб (42 % проти 4 %), гарячка (47 % проти 23 %), кашель (42 % проти 22 %), висипання (39 % проти 18 %), артралгія (37 % проти 21 %), тахікардія (12 % проти 4 %), діарея (45 % проти 30 %), артеріальна гіпертензія (11 % проти 3 %), носова кровотеча (18 % проти 4 %), акне (11 % проти 3 %), простий герпес (12 % проти 3 %), випадкова травма (13 % проти 3 %), безсоння (25 % проти 13 %), риніт (22 % проти 5 %), синусит (21 % проти 7 %) і реакції в місці ін'єкції (7 % проти 1 %). Деякі із вказаних відмінностей частоти можуть бути віднесені до більшої кількості і тривалості курсів лікування комбінацією паклітаксел/трастузумаб порівняно з монотерапією паклітакселом. Частота серйозних побічних ефектів при комбінованій хіміотерапії паклітакселом і трастузумабом та монотерапії паклітакселом була подібною.

Паклітаксел із 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, так і паклітакселом у поєднанні з доксорубіцином, а також 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 вищими, ніж при монотерапії паклітакселом (НУНА клас I/II 10 % проти 0 0 %; НУНА клас III/IV 2 % проти 1 %), і летальні наслідки спостерігалися рідко. У поодиноких випадках порушення функції серця (у разі комбінованої хіміотерапії трастузумабом і паклітакселом у хворих, які раніше одержували антрацикліни) асоціювалися з летальним наслідком. Усі пацієнти реагували на відповідне лікування, за винятком згаданих поодиноких випадків.

Особливі групи пацієнтів

Променевий пневмоніт спостерігався у хворих, яким одночасно з препаратом застосовували променеву терапію.

Побічні реакції у хворих на СНІД зі саркомою Капоші

За винятком побічних ефектів з боку системи кровотворення і печінки, частота і тяжкість небажаних ефектів у пацієнтів зі саркомою Капоші та 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 (< 500 клітин/мм³) спостерігалась у 20 % пацієнтів. За весь період лікування тяжка нейтропенія спостерігалась у 39 % хворих. Тривалість нейтропенії становила > 7 діб у 41 % пацієнтів і 30–35 діб у 8 % пацієнтів. У всіх пацієнтів, які перебували під наглядом, нейтропенія зникала протягом 35 діб. Частота нейтропенії IV ступеня тяжкості тривалістю ≥ 7 діб становила 22 %. Нейтропенічна гарячка, пов'язана з лікуванням паклітакселом, була відзначена у 14 % пацієнтів і під час 1,3 % курсів терапії. У процесі лікування паклітакселом було зафіксовано 3 випадки розвитку сепсису (2,8 %), пов'язані з лікарським засобом, які мали

летальний наслідок. Тромбоцитопенія спостерігалась у 50 % пацієнтів, а тяжка тромбоцитопенія (< 50000 клітин/мм³) – у 9 %. Лише у 14 % пацієнтів щонайменше 1 раз у процесі лікування кількість тромбоцитів знижувалась нижче рівня 75000 клітин/мм³. Епізоди кровотеч, пов'язані з терапією паклітакселом, були відзначені менш ніж у 3 % пацієнтів, але кровотечі були локалізовані.

Анемія (Hb < 11 г/дл) спостерігалась у 61 % пацієнтів, а тяжка анемія (Hb < 8 г/дл) – у 10 %. Трансфузію еритроцитарної маси потребували 21 % пацієнтів.

Виявлено 128 випадків ДВЗ-синдрому, 31 випадок з яких пов'язаний із часом. Крім того, було зафіксовано 47 випадків із летальним наслідком через дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

Гепатобіліарні порушення

Серед пацієнтів із нормальними початковими показниками функції печінки (більше 50 % з цих пацієнтів отримували інгібітори протеази) було відзначено підвищення рівня білірубіну у 28 % пацієнтів, лужної фосфатази – у 43 % пацієнтів, АСТ (СГОТ – сироваткова глутамат-оксалоацетат-трансaminaза) – у 44 % пацієнтів. Значне підвищення кожного із зазначених показників спостерігалось у 1 % випадків.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Після відкриття флакона перед розведенням

Продемонстрована хімічна та фізична стабільність протягом 28 днів при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору, після першого відкриття концентрований розчин для інфузій можна зберігати протягом не більше 28 днів при температурі не вище 25 °С. Якщо розчин не введено одразу, 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 при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Олія рицинова поліетоксильована, яка входить до складу Паклітакселу-Віста, може спричинити вилужування діетилгексилфталату (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.

По 5 мл (30 мг) або по 16,7 мл (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 в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Актавіс Італія С.п.А.

Сіндан Фарма С.Р.Л.

Місцезнаходження виробників та адреси місць провадження їх діяльності.

Via Пастер, 10 - 20014 Нервіано (Мілан), Італія.

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