

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Паклітаксел Амакса

Paclitaxel Amaxa

Склад:

діюча речовина: паклітаксел;

1 мл концентрату містить 6 мг паклітакселу;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Таксани. Код ATX L01C D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Паклітаксел є антими́тогеном, що стимулює складання мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує мікротрубочки шляхом пригнічення деполімеризації. Ця стабільність спричинює гальмування нормального процесу динамічної реорганізації мережі мікротрубочок, що є важливими для клітинного циклу на етапі мітозу та інтерфази. Крім того, паклітаксел індукує утворення аномальних структур або жмутів мікротрубочок протягом клітинного циклу, а також множинних астросфер 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 від 3 до 52,7 годин, а середній загальний кліренс з організму – від 11,6 до 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 від 198 до 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 % (від 135 до 175 мг/м² поверхні тіла) максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) і площа під фармакокінетичною кривою (AUC_{0-∞}) збільшилися на 75 % і 81 % відповідно.

Після введення паклітакселу у дозі 100 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій середній показник C_{max} у 19 хворих із саркомою Капоші становив 1530 нг/мл (діапазон: 761–2860 нг/мл), середня 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).

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

Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, 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 в організмі людини остаточно не досліджений. Із сечею в незміненому вигляді виводиться від 1,3 % до 12,6 % введеної дози, що свідчить про інтенсивний ненирковий кліренс. Ймовірно, паклітаксел метаболізується переважно у печінці за участю ізоферментів системи цитохрому P450 і виводиться через жовч. Після введення паклітакселу, поміченого радіоактивним ізотопом, у середньому 26 %, 2 % і 6 % радіоактивності було екскретовано з калом відповідно у вигляді 6α-гідроксипаклітакселу, 3'-p-гідроксипаклітакселу і 6α-3'-p-дигідроксипаклітакселу. Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується відповідно ізоферментами CYP2C8, CYP3A4 і разом CYP2C8 CYP3A4. Вплив порушень функції нирок і печінки на фармакокінетику паклітакселу при тригодинних інфузіях формально не вивчався. Фармакокінетичні показники у одного пацієнта, який потребував гемодіалізу і лікувався паклітакселом у дозі 135 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних 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 відразу 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:

- як препарат першої лінії для лікування раку яєчників, а також у комбінації з цисплатином при поширеній формі раку яєчників або при залишкових пухлинах розміром більше 1 см після лапаротомії;
- як препарат другої лінії для лікування метастатичного раку яєчників, якщо стандартна терапія препаратами платини виявилася неефективною.

Рак молочної залози:

- як ад'ювантне лікування пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами;
- первинне лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози, як монотерапія або у комбінації з антрациклінами чи трастузумабом, у разі виявленої імуногістохімічним методом надексперсії онкопротеїну HER-2 (3) або при наявності протипоказань до терапії антрациклінами;
- монотерапія метастатичного раку молочної залози після неефективної стандартної терапії.

Прогресуючий недрібноклітинний рак легенів:

- комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування та/або променевої терапії.

Саркома Капоші (СК) у хворих на СНІД:

- у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до паклітакселу або до інших компонентів препарату (особливо до олії рицинової поліетоксильованої).
- Нейтропенія (початкова кількість нейтрофілів $< 1500/\text{мм}^3$, у разі саркоми Капоші у хворих на СНІД – кількість нейтрофілів $< 1000/\text{мм}^3$), тромбоцитопенія ($< 100000/\text{мм}^3$).
- Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Період вагітності та годування груддю (див. розділ «Застосування під час вагітності або годування груддю»).
- Вірусні інфекції.
- Захворювання серцево-судинної системи.

Особливі заходи безпеки.

Інструкції медичному персоналу.

При роботі з цим лікарським засобом, як і при роботі з усіма іншими цитостатичними препаратами, необхідно бути обережними. Вагітним жінкам не слід працювати з цитотоксичними препаратами. Приготуванням розчинів для інфузій займається відповідно підготовлений персонал у спеціально призначеному для цього приміщенні з дотриманням усіх правил асептики. Необхідно користуватися захисним одягом (халатами, шапочками, масками, окулярами й одноразовими рукавичками) та уникати контакту препарату зі шкірою та слизовими оболонками. У разі попадання на шкіру або слизові оболонки, їх слід негайно промити водою з милом. Після місцевого контакту у цих місцях можливе відчуття поколювання, печіння та почервоніння. Після вдихання розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння в горлі та нудота.

При охолодженні запечатаних флаконів може випадати осад, який розчиняється при легкому збовтуванні або при досягненні кімнатної температури. Це не впливає на якість лікарського засобу. Якщо розчин залишається мутним або спостерігається нерозчинний осад, препарат застосовувати не можна і 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 Амакса 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 застосовувати фільтрацію для усунення мутності. Інфузію препаратом Паклітаксел Амакса 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 Амакса слід застосовувати якнайшвидше після розведення і уникати надмірного збовтування. Інфузійну систему перед використанням треба ретельно промити. Під час інфузії слід регулярно контролювати вигляд розчину і припинити інфузію, якщо виник

осад.

Щоб мінімізувати ризик впливу на пацієнта ДЕГФ (ди(2-етилгексил)фталату), який може вилугуватися з полівінілхлоридних (ПВХ) пакетів, систем або інших медичних інструментів, розведені розчини паклітакселу слід зберігати тільки у флаконах (скляних, поліпропіленових) або у пластикових контейнерах (поліпропілен, поліолефін), які не містять полівінілхлорид, і вводити через інфузійні системи на поліетиленовій основі. Використання фільтрів (наприклад, IVEX-2[®]), які мають короткий вихідний або вхідний ПВХ впуск або випуск, не спричиняє значного вилугування ДЕГФ.

Утилізація

Невикористаний препарат та всі предмети, що були задіяні в підготовці і застосуванні розчинів для інфузії або іншим чином 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.

Офіційних досліджень з вивчення медикаментозної взаємодії паклітакселу не проводили. На кліренс паклітакселу не впливає попереднє лікування циметидином.

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

Елімінація доксорубіцину та його активних метаболітів може зменшуватися, якщо паклітаксел і доксорубіцин вводять через короткий інтервал часу, тому паклітаксел для початкового лікування карциноми молочної залози з метастазами необхідно вводити через 24 години після введення доксорубіцину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Метаболізм паклітакселу каталізується, зокрема, ізоферментами CYP2C8 і CYP3A4 системи цитохрому P450. Клінічні дослідження продемонстрували, що головним метаболічним шляхом у людини є CYP2C8-опосередкована трансформація паклітакселу у 6 α -гідроксипаклітаксел. Супутній прийом кетоконазолу, потужного інгібітора CYP3A4, не уповільнює елімінації паклітакселу з організму людини, тому обидва препарати можна застосовувати одночасно без корекції доз. Інформація про потенційно можливу взаємодію паклітакселу з індукторами та інгібіторами CYP3A4 обмежена, тому необхідна обережність при одночасному призначенні інгібіторів (наприклад, еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу, клопідогрелю, циметидину, ритонавіру, саквінавіру, індинавіру, нелфінавіру, кетоконазолу та інших протигрибкових похідних імідазолу) або індукторів (наприклад, рифампіцину, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу, ефавірензу, невірапіну) ізоферментів CYP2C8 і CYP3A4.

Дослідження застосування паклітакселу у хворих із саркомою Капоші, які одержували супутню терапію кількома препаратами, свідчать про те, що системний кліренс паклітакселу був значно нижчим при наявності нелфінавіру і ритонавіру, але не індинавіру. Немає достатньої інформації

щодо взаємодії з іншими інгібіторами протеази. Таким чином, паклітаксел необхідно вводити з обережністю пацієнтам, які одержують інгібітори протеази як супутнє лікування.

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

Особливості застосування.

Паклітаксел слід застосовувати під наглядом лікаря, що має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних препаратів; через можливість виникнення серйозних реакцій гіперчутливості має бути наявним відповідне обладнання для невідкладної терапії.

Оскільки може виникнути екстравазація, під час інфузії слід уважно спостерігати за місцем введення щодо ознак можливої інфільтрації. Перед застосуванням паклітакселу пацієнтам повинна проводитися премедикація кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H_2 -рецепторів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо паклітаксел застосовують у комбінації з цисплатином паклітаксел слід вводити до введення цисплатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тяжкі реакції гіперчутливості.

Після відповідної премедикації тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою та гіпотензією, що вимагають лікування, а також ангіоневротичний набряк та генералізована кропив'янка спостерігаються менш ніж у 1 % пацієнтів. Імовірно, що ці реакції опосередковані гістаміном. У разі тяжких реакцій гіперчутливості інфузію паклітакселу необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування. Повторно таким пацієнтам паклітаксел не слід призначати. 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.

Пригнічення функції кісткового мозку (головним чином нейтропенія) є токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату. Під час лікування препаратом необхідно часто визначати вміст формених елементів крові не менше 2 разів на тиждень. Хворим не рекомендується знову призначати препарат до відновлення вмісту нейтрофілів до рівня $\geq 1500/\text{мм}^3$ ($\geq 1000/\text{мм}^3$ для пацієнтів із саркомою Капоші), а вміст тромбоцитів $\geq 100000/\text{мм}^3$ ($\geq 75000/\text{мм}^3$ для пацієнтів із саркомою Капоші). У клінічному дослідженні більшість пацієнтів із саркомою Капоші отримували гранулоцитарний колоніє-стимулювальний фактор (ГКСФ).

Тяжкі порушення провідності серця.

Тяжкі порушення провідності серця при монотерапії паклітакселом спостерігалися рідко. У разі значних порушень провідності призначається відповідне лікування, а під час наступних введень паклітакселу проводиться безперервний моніторинг роботи системи серця. В усіх інших пацієнтів рекомендується часто контролювати головні показники стану організму, особливо у першу годину введення паклітакселу. Під час введення паклітакселу можливий розвиток артеріальної гіпотензії/гіпертензії і брадикардії, які зазвичай є безсимптомними і не вимагають вжиття терапевтичних заходів. Тяжкі серцево-судинні порушення частіше

спостерігаються у пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів, ніж у хворих на рак молочної залози або яєчників. Під час клінічних досліджень був відзначений один випадок розвитку серцевої недостатності після терапії паклітакселом у пацієнта зі саркомою Капоші, хворого на СНІД.

У разі застосування паклітакселу разом із доксорубіцином або трастузумабом для первинної хіміотерапії метастатичного раку молочної залози необхідно приділяти увагу контролю функції серця. Хворим, яким показана така комбінована терапія, перед початком лікування слід 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 дозволяє вчасно виявляти розвиток порушень функції серця. Приймаючи рішення про частоту контролю функції шлуночків, необхідно враховувати кумулятивну дозу антрациклінів (у міліграмах на метр квадратний 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).

Периферична нейропатія.

Периферична нейропатія може розвинутися вже після першого курсу терапії і ставати тяжчою при продовженні лікування паклітакселом. Сенсорні порушення зазвичай слабшають або зникають протягом декількох місяців після припинення терапії паклітакселом. Наявна нейропатія внаслідок попередньої хіміотерапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом. Хоча периферична нейропатія є частим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом, її тяжкі форми спостерігаються рідко. У тяжких випадках рекомендується знижувати на 20 % всі наступні дози паклітакселу (хворим на саркому Капоші – на 25 %).

У хворих на недрібноклітинний рак легенів застосування паклітакселу у комбінації з цисплатином призводило до збільшення частоти тяжких випадків нейротоксичності, порівняно з монотерапією паклітакселом. У пацієнтів першої лінії з раком яєчників застосування паклітакселу у вигляді 3-годинної інфузії у поєднанні з цисплатином призводило до збільшення частоти тяжких випадків нейротоксичності, порівняно з комбінацією циклофосфаміду та цисплатину.

Тяжкі порушення функції печінки.

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

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 або тяжкими порушеннями функції печінки може спостерігатися більш виражена мієлосупресія. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не рекомендується призначати паклітаксел. За пацієнтом слід ретельно спостерігати з метою виявлення ознак розвитку вираженої мієлосупресії. На сьогодні недостатньо даних для розробки рекомендацій щодо корекції дозування для хворих з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Інформація про лікування паклітакселом хворих з тяжким холестаазом відсутня.

Етанол.

Оскільки паклітаксел містить етанол (50,17 % спирту за об'ємом), слід враховувати його можливий вплив на центральну нервову систему, а також інші ефекти.

Застосування препарату може бути шкідливим для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Цю інформацію необхідно враховувати при застосуванні лікарського засобу дітям та пацієнтам з підвищеним ризиком, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією. Наявна кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може змінити дію інших препаратів.

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 повідомлялося про розвиток псевдомембранозного коліту, включаючи випадки, коли пацієнти одночасно не лікувалися антибіотиками.

Можливість розвитку псевдомембранозного коліту, зокрема у хворих, які не одержували супутньої терапії антибіотиками, необхідно враховувати при диференціальній діагностиці у разі розвитку тяжкої або персистувальної діареї у процесі або незабаром після лікування паклітакселом.

Тяжкий мукозит.

У хворих зі саркомою Капоші тяжкі запалення слизових оболонок спостерігаються рідко. У разі тяжких реакцій дози паклітакселу необхідно зменшити на 25 %.

Інтерстиціальний пневмоніт.

Інтерстиціальний пневмоніт спостерігається у пацієнтів, які паралельно проходять курс променевої терапії та лікування паклітакселом (незалежно від порядку лікування).

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.

Гормональна контрацепція заборонена у випадку НР -пухлин.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

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

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.

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

Під час лікування паклітакселом слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. Необхідно враховувати, що препарат містить етанол, а деякі побічні реакції можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Допоміжні речовини» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози.

Концентрат для приготування розчину для інфузій слід розвести перед застосуванням та вводити внутрішньовенно. До початку лікування паклітакселом усі пацієнти повинні отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H₂-рецепторів, наприклад за схемою, наведеною в таблиці.

Препарат	Доза	Час прийому до паклітакселу
Дексаметазон	20 мг перорально або внутрішньовенно (8-20 мг для хворих на саркому Капоші)	При пероральному застосуванні: приблизно за 6 і 12 годин. При внутрішньовенному застосуванні: за 30-60 хвилин.
Дифенгідрамін (або еквівалентний антигістамінний препарат)	50 мг внутрішньовенно	За 30-60 хвилин.
Циметидин або ранітидин	300 мг внутрішньовенно 50 мг внутрішньовенно	За 30-60 хвилин.

Через можливість розвитку тяжких реакцій гіперчутливості мають бути в наявності відповідні препарати симптоматичної терапії.

Паклітаксел Амакса слід застосовувати через лінійний фільтр із мікропористою мембраною $\leq 0,22$ мкм (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Рак яєчників.

Як препарат першої лінії. Рекомендується комбінована схема лікування.

Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози паклітакселу:

– паклітаксел у дозі 175 мг/м^2 вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі 75 мг/м^2 . Інтервал між курсами лікування – 3 тижні;

– паклітаксел у дозі 135 мг/м^2 вводити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, потім вводити цисплатин у дозі 75 мг/м^2 . Інтервал між курсами лікування – 3 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Як препарат другої лінії. Рекомендовану дозу паклітакселу 175 мг/м^2 вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години. Усього рекомендується 4 курси з інтервалом між курсами 3 тижні.

Рак молочної залози.

Ад'ювантна хіміотерапія при раку молочної залози.

Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м^2 – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години. Проводити 4 курси лікування, інтервал між курсами – 3 тижні. Проводити після комбінованої терапії антрациклінами/циклофосфамідами.

Як препарат першої лінії. При застосуванні у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м^2) паклітаксел вводити через 24 години після доксорубіцину. Рекомендовану дозу паклітакселу – 220 мг/м^2 – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години. Інтервал між курсами – 3 тижні (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При застосуванні у комбінації з трастузумабом рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м² – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години. Інтервал між курсами – 3 тижні. Інфузію паклітакселу можна розпочинати через добу після введення першої дози трастузумабу або одразу після введення наступних доз трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу переносилась добре (детальніше щодо дозування трастузумабу див. інструкцію лікарського засобу трастузумаб).

Як препарат другої лінії. Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м² – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години. Інтервал між курсами – 3 тижні.

Лікування недрібноклітинного раку легенів.

Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м² – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі 80 мг/м². Інтервал між курсами – 3 тижні.

Лікування саркоми Капоші у хворих на СНІД.

Рекомендовану дозу паклітакселу – 100 мг/м² – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години через кожні 2 тижні.

Наступні дози паклітакселу слід коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнта.

Повторні введення можливі лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1500/\text{мм}^3$, а тромбоцитів – до рівня $\geq 100000/\text{мм}^3$. Хворим, у яких спостерігалася тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів була нижчою за $500/\text{мм}^3$ протягом 7 днів і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози повинні бути зменшені на 20 % (для хворих на саркому Капоші – на 25 %).

Корекція дози протягом лікування хворих з метастатичним раком молочної залози, раком яєчників та поширеним недрібноклітинним раком легенів.

Наступну дозу паклітакселу можна вводити лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1500/\text{мм}^3$ та тромбоцитів – до рівня $\geq 10000/\text{мм}^3$.

Хворим, у яких відзначалася тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $< 500/\text{мм}^3$ протягом 1 тижня і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози слід зменшувати до 20 % (для хворих з недрібноклітинним раком легенів та при терапії першої лінії раку яєчників) або на 25 % (для хворих з метастатичним раком молочної залози, раком яєчників та саркомою Капоші). Пацієнтам, у яких під час лікування паклітакселом спостерігається мукозит (II ступеня тяжкості або вище), наступні дози паклітакселу слід зменшувати на 25 %.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). 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.

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 % мали вік мінімум 65 років, а 2 % – 75 років та більше. У пацієнтів віком від 65 років не було частіших випадків токсичності. Однак подальший аналіз у 981 пацієнта, яким вводили паклітаксел у якості монотерапії при метастатичному раку молочної залози, 15 % з яких мали вік 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, яким вводили паклітаксел та гемцитабін у рандомізованому дослідженні, 41 % мали вік від 65 років, а 10 % – 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 з недрібноклітинним раком, яким вводили паклітаксел у комбінації з карбоплатином, 31 % мали вік від 65 років, 3,5 % – 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 віком менше 18 років не встановлені. Не рекомендується для застосування цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: пригнічення функції кісткового мозку, периферична нейропатія, запалення слизових оболонок.

Лікування: у разі 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 з солідними пухлинами, які отримували в ході 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 ефектів у хворих на рак яєчників, рак молочної залози та недрібноклітинний рак легенів суттєво не відрізняються. Вік не впливав на жодний із спостережуваних видів токсичності.

Монотерапія

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 цисплатиною. 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 паклітакселом 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: мієлосупресія, 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 з 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 серцевиття, непритомність.

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

Рідко: серцева недостатність.

Дуже рідко: фібриляція передсердь*, надшлуночкова тахікардія*.

Розлади з боку судинної системи

Дуже часто: артеріальна гіпотензія.

Часто: вазодилатація (припливи).

Нечасто: тромбоз, артеріальна гіпертензія, тромбофлебіт.

Дуже рідко: шок*.

Частота невідома: флебіти*.

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*, асцити*, езофагіт*, запор*, гіпогідратація*.

Розлади з боку гепатобіліарної системи

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

Розлади 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*.

Розлади 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*.

Розлади 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*, астенія*, 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 одержували 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.

Міелосупресія є головним дозолімітуючим 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 ($\text{Hb} < 11$ г/дл) була відзначена у 61 % пацієнтів і була тяжкою ($\text{Hb} < 8$ 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 $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ паклітакселу протягом 3 годин (нейротоксичні ефекти були відзначені у 85 % пацієнтів, у 15 % – тяжкі), ніж при введенні $135 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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 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.

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 відносяться 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 і 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 цисплатиною, порівняно з групою, яка одержувала циклофосфамід у поєднанні з цисплатиною.

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 у дозі 220 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину у дозі 50 мг/м² поверхні тіла порівняно зі стандартною терапією 5-фторурацилом (500 мг/м²), доксорубіцином (50 мг/м²) і циклофосфамідом (500 мг/м²) (схема FAC). Частота і тяжкість виникнення нудоти і блювання при терапії паклітакселом (220 мг/м²) і доксорубіцином (50 мг/м²) 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 небажаних ефектів (незалежно від їхнього причинного зв'язку з терапією паклітакселом або трастузумабом) у хворих на метастатичний рак молочної залози була вищою, ніж при монотерапії паклітакселом: серцева недостатність (8 % 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 (NYHA клас I/II 10 % проти 0 %; NYHA 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 дозолімітуючим 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. В процесі лікування паклітакселом було відзначено 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 %. Трансфузія еритроцитарної маси потребувалася 21 % пацієнтів.

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

Гепатобіліарні порушення

Серед пацієнтів з нормальними початковими показниками функції печінки (більше 50 % з цих пацієнтів отримували інгібітори протеази) було відзначено підвищення рівня білірубіну у 28 %, лужної фосфатази в 43 % і АСТ (СГОТ – сироваткова глутамат-оксалоацетат-трансаміназа) в 44 %. 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.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Воно дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники повинні звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Після відкриття флакона: з мікробіологічної, хімічної і фізичної точки зору, цей продукт може зберігатися протягом 28 днів при температурі не вище 25 °С. Споживач несе

відповідальність за тривалість зберігання та умови зберігання препарату після відкриття флакона.

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

Не слід зберігати розбавлені розчини в холодильнику.

З мікробіологічної точки зору, розбавлений розчин необхідно використати негайно.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С.

Несумісність.

Олія рицинова поліетоксильована, що входить до складу препарату, може вилугувати ДЕГФ із пластифікованого полівінілхлориду (ПВХ). Інтенсивність цього процесу залежить від тривалості дії і концентрації рицинової олії. Тому при розведенні, зберіганні і введенні препарату слід користуватись обладнанням, що не містить ПВХ.

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

Упаковка.

По 5 мл, 16,7 мл або 50 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АкВіда ГмбХ/AqVida GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина/Kaiser-Wilhelm-Str. 89, 20355 Hamburg, Germany.

Заявник.

Амакса ЛТД/Амаха LTD.

Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.