

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**08.11.2017 № 1389**  
**Ресстраційне посвідчення**  
**№ UA/12530/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ПАКЛІМЕДАК**  
**(PACLIMEDAC)**

**Склад:**

*діюча речовина:* паклітаксел;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить паклітакселу 6 мг;

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

**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 АТХ L01C D01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Паклітаксел являє собою новий протимікроканальцевий засіб, який сприяє збиранню мікротрубочок з димерів тубуліну, а також стабілізує мікротрубочки, попереджаючи деполімеризацію. Дана стабільність призводить до інгібування нормальної динамічної реорганізації мережі мікротрубочок, що важлива для життєвої інтерфази і мітотичних функцій клітини. Крім того, паклітаксел спричиняє аномальні масиви або пучки мікротрубочок через цикл клітини і множинні астри мікротрубочок під час мітозу.

*Фармакокінетика.*

*Розподіл*

Після внутрішньовенного введення паклітаксел виявляє двофазове зниження рівнів концентрації в плазмі.

У дослідженнях *in vitro* показано, що 89-98% лікарського засобу зв'язується з білками сироватки крові людини. Наявність циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенгідраміну не впливає на зв'язування паклітакселу з білками крові людини.

Середній об'єм розподілу у фазі плато варіював від 198 до 688 л/м<sup>2</sup>, указуючи на обширний позасудинний розподіл та/або зв'язування тканинами.

Індивідуальна мінливість системного впливу паклітакселу була мінімальною. Не зареєстровано даних щодо акумуляції паклітакселу при проведенні множинних курсів лікування.

*Біотрансформація.*

Фармакокінетика метаболізму паклітакселу у людини ще повністю не з'ясована. Середні показники для кумулятивного сечового відновлення незміненого лікарського засобу становили від 1,3 до 12,6 % дози, вказуючи на обширний ненирковий кліренс. Печінковий метаболізм і кліренс жовчі можуть бути головними механізмами для диспозиції паклітакселу. Ймовірно, паклітаксел метаболізується перш за все ферментами цитохрому P450. Після введення

радіоміченого паклітакселу, в середньому 26 %, 2 % і 6 % радіоактивності виводиться з каловими масами як б $\alpha$ -гідроксипаклітаксел, 3'-р-гідроксипаклітаксел і б $\alpha$ -3'-р-дигідроксипаклітаксел відповідно. Утворення вказаних гідроксильованих метаболітів каталізується CYP2C8, -3A4, а також -2C8 і -3A4 відповідно.

#### *Елімінація.*

Фармакокінетичні параметри паклітакселу визначали після 3- та 24-годинної інфузії при застосуванні доз 135 мг/м<sup>2</sup> і 175 мг/м<sup>2</sup>. В середньому кінцевий період напіввиведення знаходився в діапазоні від 3,0 до 52,7 годин, а середні значення загального кліренсу коливалися від 11,6 до 24,0 л/год/м<sup>2</sup>; очевидно, що загальний кліренс зменшувався зі збільшенням концентрації паклітакселу в плазмі.

#### *Лінійність / нелінійність*

При проведенні 3-годинної інфузії збільшення дози призводило до нелінійності фармакокінетичних параметрів. При 30%-му збільшенні дози від 135 мг/м<sup>2</sup> до 175 мг/м<sup>2</sup> максимальна концентрація в плазмі (C<sub>max</sub>) і площа під кривою залежності «концентрація-час» (AUC<sub>0-∞</sub>) збільшувалися на 75% і 81%, відповідно.

#### *Фармакокінетичні параметри у пацієнтів з саркомою Капоші*

Після внутрішньовенного введення паклітакселу в дозі 100 мг/м<sup>2</sup> шляхом 3-годинної інфузії 19 пацієнтам з саркомою Капоші середня C<sub>max</sub> становила 1,530 нг/мл (діапазон 761 – 2,860 нг/мл), середня AUC – 5,619 нг год/мл (діапазон 2,609 – 9,428 нг год/мл). Кліренс дорівнював 20,6 л/год/м<sup>2</sup> (діапазон 11 - 38 л/год/м<sup>2</sup>), об'єм розподілу становив 291 л/м<sup>2</sup> (діапазон 121 - 638 л/м<sup>2</sup>). Кінцевий період напіввиведення становив в середньому 23,7 годин (діапазон 12 - 33 години).

#### *Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю*

Вплив ниркової або печінкової дисфункції на фармакокінетичні показники після інфузії паклітакселу протягом 3 годин формально не досліджували. Фармакокінетичні параметри, одержані від одного пацієнта, якому при гемодіалізі вводили інфузією 135 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу протягом 3 годин, були у межах інтервалу параметрів, визначених у пацієнтів, що не проходять гемодіаліз.

#### *Паклітаксел у комбінації з іншими лікарськими засобами*

У клінічних випробуваннях, де паклітаксел і доксорубіцин вводили супутньо, розподіл і елімінація доксорубіцину та його метаболітів були пролонгованими. Загальний вміст доксорубіцину в плазмі крові був на 30 % вище, якщо паклітаксел вводили негайно після доксорубіцину, ніж після інтервалу 24 години між введенням лікарських засобів.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

➤ *Рак яєчників.* Для терапії першої лінії карциноми яєчників паклітаксел показаний у комбінації з цисплатином пацієнтам з прогресуючим захворюванням або залишковою пухлиною більше 1 см після лапаротомії.

Для терапії другої лінії карциноми яєчників паклітаксел показаний для лікування карциноми яєчника з метастазами після невдалого стандартного лікування препаратами, що містять платину.

➤ *Рак молочної залози.* При ад'ювантній терапії паклітаксел показаний для лікування карциноми молочної залози з ураженням лімфовузлів після лікування антрацикліном і циклофосфамідом (АЦ). Слід розглядати ад'ювантну терапію паклітакселом як альтернативу пролонгованому лікуванню АЦ.

Паклітаксел показаний для початкового лікування локальної прогресуючої карциноми молочної залози або карциноми молочної залози з метастазами як у комбінації з антрацикліном для пацієнтів, яким підходить лікування антрацикліном, так і в комбінації з трастузумабом для пацієнтів з гіперекспресією HER-2 на рівні 3+ за результатами імуногістохімічних досліджень і для пацієнтів, яким лікування антрацикліном не підходить.

Паклітаксел застосовується для лікування метастатичного раку молочної залози, якщо стандартна терапія препаратами антрациклінового ряду протипоказана або виявилася неефективною.

➤ *Поширений недрібноклітинний рак легенів.* Комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування і (або) променевої терапії.

➤ *Саркома Капоші у хворих на СНІД*: паклітаксел показаний для лікування пацієнтів з прогресуючою, пов'язаною зі СНІДом, саркомою Капоші (СК), у яких було неефективним попереднє лікування ліпосомальним антрацикліном.

### **Протипоказання.**

- Паклітаксел протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, особливо олії рицинової поліоксіетильованої.
- Паклітаксел не слід застосовувати для лікування хворих із початковим вмістом нейтрофілів менше  $1,5 \times 10^9$  /л (менше  $1 \times 10^9$  /л для хворих на саркому Капоші).
- Порушення функції печінки.
- Вірусні інфекції, захворювання серцево-судинної системи.

**Особливі заходи безпеки.** При роботі з паклітакселом, так як і з іншими хіміотерапевтичними препаратами, необхідна обережність. Приготуванням розчинів повинен займатися підготовлений персонал в асептичних умовах у спеціально відведеному приміщенні. Необхідно користуватися захисними рукавичками. Слід уникати потрапляння розчинів паклітакселу на шкіру та слизові оболонки. Якщо це все ж трапилось, уражені ділянки шкіри слід промити водою з милом. У цих місцях можливе поколювання, жар і почервоніння шкіри. При потраплянні препарату на слизові оболонки їх необхідно ретельно промити водою. При вдиханні розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння в горлі та нудота.

Зберігання нерозпечатаних флаконів у холодильнику може призводити до появи осаду, який знову розчиняється при невеличкому струшуванні флакона або без нього при досягненні кімнатної температури. Це явище не впливає на якість препарату. Слід викинути флакон, якщо розчин залишається каламутним або якщо в ньому залишається нерозчинний осад.

При багаторазовому відборі концентрату з флакона препарат зберігає мікробіологічну, фізичну і хімічну стабільність до 28 діб при температурі 25 °С. Споживач відповідає за інші умови щодо зберігання даного препарату.

Не рекомендовано застосування стержня або голки для флаконів, оскільки вони можуть пошкодити пробку, що призводить до втрати стерильності.

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

Хімічна і фізична стабільність розведеного розчину при температурі 25 °С зберігається протягом 72 годин.

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.

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

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 припинити інфузію.

Для того, щоб мінімізувати вплив на пацієнтів ДЕГФ (ді-(2-етилгексил)фталату), який може вилугуватися з інфузійних мішків, систем та іншого медичного обладнання з полівінілхлориду (ПВХ), розведений розчин паклітакселу для інфузій слід зберігати у флаконах, що не містять ПВХ (скляних, поліпропіленових), або пластикових контейнерах (поліпропіленових, поліолефінових), і

вводити через інфузійні системи з поліетиленовим покриттям. Використання фільтрів (наприклад, Ivex-28<sup>®</sup>) з невеликими вхідними і вихідними отворами з ПВХ не призводить до значущого вилугування ДЕГФ.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

На кліренс паклітакселу не впливає попереднє лікування циметидином.

Рекомендовано вводити паклітаксел перед введенням цисплатину при терапії паклітакселом першої лінії карциноми яєчників. Якщо паклітаксел вводять перед введенням цисплатину, 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, може збільшуватися 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 маленький проміжок часу, і, таким чином, паклітаксел для початкового лікування карциноми молочної залози з метастазами необхідно вводити через 24 години після введення доксорубіцину.

Метаболізм паклітакселу каталізується, зокрема, ізоферментами CYP2C8 і CYP3A4 цитохрому P450. Таким чином, за відсутності фармакокінетичного дослідження взаємодії слід дотримуватися обережності при введенні паклітакселу одночасно з відомими пригнічувачами CYP2C8 або CYP3A4 (наприклад кетоконазолом та іншими похідними імідазолу, еритроміцином, флуоксетином, гемфіброзілом, клопідогрелем, циметидином, ритонавіром, саквінавіром, індинавіром і нелфінавіром), оскільки токсичність паклітакселу може зростати завдяки збільшенню експозиції. Призначення паклітакселу одночасно з відомими індукторами CYP2C8 або CYP3A4 (наприклад рифампіцином, карбамазепіном, фенітоїном, ефавірензом, невірапіном) не рекомендується через зниження ефективності паклітакселу.

Дослідження застосування у хворих на СК, які одержували множинні супутні препарати, свідчать про те, що системний кліренс паклітакселу був значно нижчим у присутності 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.

### ***Особливості застосування.***

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

Через можливість екстравазації під час введення препарату рекомендується ретельно спостерігати за місцем інфузії щодо ознак можливої інфільтрації.

Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно призначити премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів.

Паклітаксел слід вводити до цисплатину при їх комбінованому застосуванні.

**Тяжкі реакції гіперчутливості** із задишкою, артеріальною гіпотензією (що потребували відповідного лікування), ангіоневротичним набряком і генералізованою кропив'янкою спостерігалися менш ніж у 1 % хворих, які отримували паклітаксел після адекватної премедикації. Ймовірно, ці реакції є гістамінопосередкованими. У випадку появи тяжких реакцій гіперчутливості застосування препарату необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування, причому не слід повторно вводити препарат.

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

**Тяжкі порушення провідності серця** під час лікування паклітакселом зазначалися дуже рідко. При їх появі необхідно призначити відповідне лікування, а у разі подальшого введення препарату слід проводити безперервний моніторинг функції серця. Під час введення паклітакселу можливий розвиток артеріальної гіпотензії, артеріальної гіпертензії і брадикардії. Рекомендується наглядати за життєво важливими функціями організму, особливо протягом першої години інфузії паклітакселу. Тяжкі серцево-судинні порушення спостерігаються у пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів частіше, ніж у хворих на рак молочної залози або яєчників. Під час клінічних досліджень був 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 контролювати функцію серця. Хворі, які є кандидатами на таку комбіновану терапію, перед початком лікування повинні проходити ретельне кардіологічне обстеження, що включає ЕКГ і ЕхоКГ-дослідження, а також MUGA-сканування. В процесі лікування контроль функції серця необхідно регулярно повторювати (наприклад кожні 3 місяці). Такий моніторинг дає змогу вчасно виявити розвиток порушень функції серця. Частота контролю шлуночкової функції повинна визначатися кумулятивною дозою антрациклінів (у мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла). Якщо результати свідчать про погіршення функції серця, навіть безсимптомні, необхідно ретельно зважувати потенційну користь від продовження лікування і можливий ризик ушкодження серця, інколи необоротного. У разі продовження комбінованої хіміотерапії необхідно частіше контролювати функцію серця (кожні 1-2 курси).

Хоча **периферична нейропатія** є частим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом, тяжка нейропатія розвивається рідко. У серйозних випадках рекомендується знижувати всі наступні дози паклітакселу на 20 % (25 % у разі саркоми Капоші). Тяжка нейротоксичність частіше виникала у пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів і раком яєчників, підданих хіміотерапії першої лінії з паклітакселом у вигляді тригодинної інфузії в комбінації з цисплатином, ніж у пацієнтів, які отримували тільки паклітаксел, або циклофосфамід з подальшим введенням цисплатину.

У пацієнтів із **порушеннями функції печінки** ризик токсичних ефектів (зокрема мієлосупресії III-IV ступеня тяжкості) вищий. При введенні паклітакселу шляхом тригодинних інфузій не спостерігається посилення токсичних ефектів у пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки. Однак при більш тривалому введенні паклітакселу у хворих з порушеннями функції печінки від помірних до тяжких може спостерігатися виражена мієлосупресія. Пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом з метою виявлення ознак розвитку глибокої мієлосупресії. На сьогодні недостатньо даних для розробки рекомендацій щодо корекції дозування для хворих з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Інформація про лікування паклітакселом хворих з тяжким холестазом відсутня.

Оскільки Паклімедак містить етанол, необхідно враховувати його можливий вплив на центральну нервову систему.

Необхідно вживати усіх заходів для запобігання **внутрішньоартеріальному введенню** паклітакселу, оскільки на тваринах виявлялися тяжкі тканинні реакції після його внутрішньоартеріального введення.

Відзначалися поодинокі випадки **псевдомембранозного коліту**, зокрема у хворих без супутньої терапії антибіотиками. Це необхідно враховувати при диференціальній діагностиці тяжкої або персистуючої діареї під час або незабаром після лікування паклітакселом.

При поєднанні хіміотерапії паклітакселом з променевою терапією у ділянці легень, незалежно від їхньої послідовності, спостерігалися випадки розвитку **інтерстиціального пневмоніту**.

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

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

На сьогоднішній день не зареєстровано повідомлень щодо застосування паклітакселу у вагітних жінок. Як і усі цитотоксичні лікарські засоби, паклітаксел може представляти потенційний ризик для плода в ході лікування вагітних жінок. Паклітаксел протипоказаний під час вагітності. Пацієнтам-жінкам не рекомендується зачинати дитину в ході лікування паклітакселом, а також негайно інформувати свого лікаря, якщо під час лікування паклітакселом жінка завагітніє. Сексуально активним пацієнтам дітородного віку та/або їхнім партнерам слід використовувати засоби контрацепції протягом принаймні 6 місяців після лікування паклітакселом.

#### *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*

Паклітаксел в експериментах зменшував фертильність щурів.

Пацієнтам чоловічої статі слід проконсультуватися щодо кріоконсервації сперми до початку лікування паклітакселом через потенційний ризик безпліддя.

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

Не проводилося досліджень щодо вивчення здатності препарату впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Через наявність у складі препарату алкоголю варто уникати керування автомобілем або іншими механізмами після застосування препарату.

#### **Спосіб застосування та дози.**

##### *Дозування*

Перед початком лікування паклітакселом для всіх пацієнтів слід здійснити премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і антагоністами H<sub>2</sub>, наприклад, за схемами, наведеними в таблиці 1.

Таблиця 1

Лікарський засіб	Доза	Проміжок часу до введення паклітакселу
Дексаметазон	20 мг перорально* або внутрішньовенно	при пероральному застосуванні: приблизно за 12 і 6 годин або при внутрішньовенному введенні: за 30-60 хв
Дифенгідрамін**	50 мг внутрішньовенно	30-60 хв
Циметидин	300 мг внутрішньовенно	30-60 хв
або		
Ранітидин	50 мг внутрішньовенно	30-60 хв

\*8-20 мг для хворих на СК;

\*\*еквівалент антигістамінного засобу (наприклад, хлорфенірамін).

##### *Спосіб застосування*

Паклітаксел слід вводити крізь вбудований у катетер мікропористий мембранний фільтр із розміром отворів  $\leq 0,22$  мкм.

##### *Рак яєчника*

##### *Терапія першої лінії раку яєчників.*

Рекомендують комбіновану схему паклітакселу і цисплатину. Залежно від тривалості інфузії рекомендують застосування двох доз паклітакселу:

– 175 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 3 годин з подальшим введенням 75 мг/м<sup>2</sup> цисплатину, терапію повторюють з інтервалом у 3 тижні;

– 135 мг/м<sup>2</sup> паклітакселу у вигляді інфузії протягом 24 годин, з наступним введенням 75 мг/м<sup>2</sup> цисплатину, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування.

*Терапія другої лінії раку яєчників.*

Рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування.

*Рак молочної залози*

*Ад'ювантна хіміотерапія карциноми молочної залози.*

Рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні в ході 4 курсів лікування після лікування АЦ.

*Терапія першої лінії карциноми молочної залози.*

Якщо паклітаксел застосовують у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>), то паклітаксел слід вводити через 24 години після введення доксорубіцину. Рекомендована доза паклітакселу становить 220 мг/м<sup>2</sup> для внутрішньовенного введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування. У комбінації з трастузумабом рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для внутрішньовенного введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування. У комбінації з трастузумабом введення паклітакселу у вигляді інфузії можна розпочинати через день після введення першої дози трастузумабу або безпосередньо після введення наступної дози трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу добре переносилася пацієнтом.

*Терапія другої лінії карциноми молочної залози.*

Рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для введення протягом 3 годин, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування.

*Поширений недрібноклітинний рак легенів*

Рекомендована доза паклітакселу становить 175 мг/м<sup>2</sup> для введення протягом 3 годин, з наступним введенням 80 мг/м<sup>2</sup> цисплатину, з інтервалом 3 тижні між курсами лікування.

*Хіміотерапія саркоми Капоші (СК) у хворих на СНІД*

Рекомендована доза паклітакселу становить 100 мг/м<sup>2</sup> для введення у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 3 годин кожні 2 тижні.

Слід вводити дози паклітакселу згідно індивідуальної переносимості кожного пацієнта.

Не слід проводити лікування паклітакселом повторно до тих пір, поки кількість нейтрофілів не буде становити  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  для хворих на СК), а кількість тромбоцитів не буде становити  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  ( $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$  для хворих на СК). Якщо у пацієнтів розвивається тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  протягом 7 днів або більше) або тяжка периферична нейропатія, для подальших курсів лікування дозу слід зменшити на 20 % (на 25 % – для хворих на СК).

*Пацієнти з порушеною функцією печінки.* Неповні доступні на теперішній час дані дають можливість рекомендувати корекцію доз даного препарату для пацієнтів з ураженнями печінки легкого або середнього ступеня.

Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки не слід призначати паклітаксел.

***Діти.***

Паклітаксел не рекомендується для лікування дітей віком до 18 років через недостатність клінічного досвіду щодо безпеки і ефективності.

***Передозування.***

Антидот при передозуванні паклітакселу невідомий. Зазвичай очікуваними ускладненнями при передозуванні є мієлосупресія, периферична нейропатія і мукозит. Пацієнту необхідно забезпечити постійний лікарський контроль, включаючи контроль формули крові.

*Лікування:* симптоматична, детоксикаційна терапія.

***Побічні реакції.***

Якщо не вказано інше, частота і тяжкість зареєстрованих побічних ефектів були загалом подібні у пацієнтів, що одержували паклітаксел для лікування карциноми яєчників або молочної залози, або ДРЛ. Вік не впливав на жодний із спостережуваних видів токсичності.

Мієлосупресія є найбільш розповсюдженим побічним ефектом. Тяжка нейтропенія ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) спостерігалася у 28 % пацієнтів, але випадків гарячки не зареєстровано. Тільки у 1 % пацієнтів спостерігалася тяжка нейтропенія протягом  $\geq 7$  днів. Тромбоцитопенія спостерігалася у 11 % пацієнтів. У 3 % пацієнтів надир кількості тромбоцитів становив  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  як мінімум один раз протягом даного дослідження. Анемія спостерігалася у 64 % пацієнтів, але вона була тяжкою ( $\text{Hb} < 5 \text{ ммоль/л}$ ) тільки у 6 % пацієнтів. Частота і тяжкість анемії пов'язані з базовими показниками гемоглобіну.

Повідомлялося про синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), часто в поєднанні з сепсисом або поліорганною недостатністю.

Нейротоксичність, в основному периферична нейропатія, ймовірно, виникає часто і є більш тяжким побічним ефектом, що розвивається при інфузії  $175 \text{ мг/м}^2$  паклітакселу протягом 3 годин (у 85 % випадків – нейротоксичність, у 15 % випадків – тяжка), ніж при інфузії  $135 \text{ мг/м}^2$  паклітакселу протягом 24 годин (у 25 % випадків – периферична нейропатія, у 3 % – тяжка) у комбінації паклітакселу з цисплатином. Виявлене очевидне зростання частоти тяжкої нейротоксичності у пацієнтів з ДРЛ і карциномою яєчників при лікуванні інфузією паклітакселу протягом 3 годин з подальшим введенням цисплатину. Периферична нейропатія може виникати протягом першого курсу лікування, а стан може погіршуватися з підвищенням системного контакту з паклітакселом. Периферична нейропатія вимагала припинення лікування паклітакселом у декількох випадках. Сенсорні симптоми покращуються або зменшуються протягом декількох місяців після припинення введення паклітакселу. Наявна нейропатія в результаті попереднього лікування не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

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

Серйозні реакції гіперчутливості з можливим летальним результатом (визначені як артеріальна гіпотензія, що потребує лікування, ангіоневротичний набряк, синдром гострої дихальної недостатності, що потребує лікування бронходилататорами, або генералізована кропив'янка) спостерігалися у 2 пацієнтів ( $< 1$  % всіх пацієнтів). У 34 % пацієнтів (17 % всіх курсів лікування) виникали легкі реакції гіперчутливості. Такі легкі реакції, переважно припливи і висипання, не потребували лікування або відміни паклітакселу.

Реакції в місці ін'єкції при внутрішньовенному введенні можуть призвести до місцевого набряку, болю, еритеми і затвердіння. Крововиливи можуть призвести до целюліту. Зареєстровано декілька повідомлень про лущення та/або відшаровування шкіри, пов'язані з крововиливом. Також може змінюватися колір шкіри. Зареєстровані окремі повідомлення про шкірні реакції, так звані місцеві запальні реакції в ділянці попередніх крововиливів після введення паклітакселу в іншому місці. Дотепер не існує специфічного лікування реакцій трансудації.

Алопеція, яка починалася раптово, спостерігалася у 87% пацієнтів. Виражена втрата  $\geq 50\%$  волосся очікується для більшості пацієнтів, у яких вже була алопеція.

У таблиці 2 наведено перелік побічних ефектів, що супроводжували монотерапію паклітакселом у вигляді інфузії протягом 3 годин при метастатичній хворобі (клінічне дослідження на 812 пацієнтах), і побічних ефектів, про які повідомлялося в ході постмаркетингового застосування\* паклітакселу.

Частота побічних ефектів представлена нижче відповідно до наступних критеріїв: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі побічні реакції наведені в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2

<i>Інфекції та інвазії</i>	<i>Дуже часто:</i> інфекції (переважно інфекції сечових шляхів та інфекції верхніх дихальних шляхів) із зареєстрованими летальними випадками. <i>Нечасто:</i> септичний шок. <i>Рідко:</i> сепсис*, перитоніт*, пневмонія*.
<i>З боку системи крові</i>	<i>Дуже часто:</i> мієлосупресія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія,



	лейкопенія, кровотеча. <i>Рідко:</i> гарячкова нейтропенія*. <i>Дуже рідко:</i> гостра мієлоїдна лейкемія*, синдром мієлодисплазії*. <i>Частота невідома:</i> синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ).
<i>З боку імунної системи</i>	<i>Дуже часто:</i> легкі реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипання). <i>Нечасто:</i> клінічно значущі реакції гіперчутливості, що потребують лікування (наприклад, артеріальна гіпотензія, ангіоневротичний набряк, синдром дихальної недостатності, генералізована кропив'янка, озноб, біль у спині, біль у грудях, тахікардія, біль у животі, біль у кінцівках, підвищення потовиділення та артеріальна гіпертензія). <i>Рідко:</i> анафілактичні реакції*. <i>Дуже рідко:</i> анафілактичний шок*.
<i>Метаболічні порушення</i>	<i>Дуже рідко:</i> анорексія*. <i>Частота невідома:</i> лизис синдром пухлини*
<i>Психічні порушення</i>	<i>Дуже рідко:</i> сплутаність свідомості*.
<i>З боку нервової системи</i>	<i>Дуже часто:</i> нейротоксичність (переважно периферична нейропатія). <i>Рідко:</i> моторна нейропатія (з незначною периферичною слабкістю)*. <i>Дуже рідко:</i> великі епілептичні напади*, автономна нейропатія (що призводить до паралітичного завороту кишок та ортостатичної гіпотензії)*, енцефалопатія*, конвульсії*, запаморочення*, атаксія* головний біль*.
<i>З боку органів зору</i>	<i>Дуже рідко:</i> неврит зорового нерва та/або порушення зору (очна мігрень)*, особливо у пацієнтів, які одержали вищі дози, ніж рекомендовано. <i>Частота невідома:</i> макулярний набряк*, фотопсія*, плаваючі помутніння скловидного тіла*.
<i>З боку органів слуху</i>	<i>Дуже рідко:</i> втрата слуху*, ототоксичність*, дзвін у вухах*, запаморочення*.
<i>З боку серцево-судинної системи</i>	<i>Дуже часто:</i> гіпотензія. <i>Часто:</i> брадикардія. <i>Нечасто:</i> інфаркт міокарда, АВ-блокада і синкопе, кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія з екстрасистолією, артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт. <i>Рідко:</i> серцева недостатність. <i>Дуже рідко:</i> мерехтіння передсердь*, суправентрикулярна тахікардія*, шок*. <i>Частота невідома:</i> флебіт.
<i>З боку дихальної системи</i>	<i>Рідко:</i> дихальна недостатність*, легенева емболія*, фіброз легень*, інтерстиціальна пневмонія*, задишка*, плевральний випіт*. <i>Дуже рідко:</i> кашель*.
<i>З боку травного тракту</i>	<i>Дуже часто:</i> пронос, нудота, блювання, мукозит. <i>Рідко:</i> обструкція кишки*, перфорація кишки*, ішемічний коліт*, панкреатит*. <i>Дуже рідко:</i> тромбоз брижових судин*, псевдомембранозний коліт*, нейтропенічний коліт*, асцит*, езофагіт*, запор*.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	<i>Дуже рідко:</i> печінковий некроз*, печінкова енцефалопатія* (обидва випадки із зареєстрованим летальним результатом).
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>	<i>Дуже часто:</i> алопеція. <i>Часто:</i> тимчасові незначні зміни нігтів та шкіри. <i>Рідко:</i> свербіж*, висипання*, еритема*. <i>Дуже рідко:</i> синдром Стівенса-Джонсона*, епідермальний некроліз*,

	поліморфна еритема*, ексфолюативний дерматит*, кропив'янка*, оніхоліз* (пацієнтам, які одержують даний препарат, слід захищати руки і ноги від сонця). <i>Частота невідома:</i> склеродерма*.
<i>З боку кістково-м'язової системи</i>	<i>Дуже часто:</i> артралгія, міалгія. <i>Частота невідома:</i> системний червоний вовчак*.
<i>Загальні порушення і реакції в місці введення</i>	<i>Часто:</i> реакції в місці ін'єкції (включаючи локалізований набряк, біль, еритему, затвердіння, випадкова екстравазація може призводити до флегмони, фіброзу і некрозу шкіри). <i>Рідко:</i> жар*, зневоднення*, астенія*, набряк*, нездужання*.
<i>Лабораторні показники</i>	<i>Часто:</i> виражене підвищення рівня АСТ (СГОТ), виражене підвищення рівня лужної фосфатази. <i>Нечасто:</i> виражене підвищення рівня білірубіну. <i>Рідко:</i> підвищення рівня креатиніну крові*.

У пацієнтів з раком молочної залози, які одержували паклітаксел для ад'ювантної терапії після лікування АЦ, спостерігалися нейротоксичність, алергічні реакції, артралгія/міалгія, анемія, інфекція, гарячка, нудота/блювання і діарея порівняно частіше з пацієнтами, які одержували тільки АЦ. Частота цих побічних реакцій узгоджувалася з монотерапією паклітакселом, як повідомлялося вище.

#### *Комбіноване лікування*

Зареєстрована вища частота і більш тяжка форма нейротоксичності, артралгії/міалгії та гіперчутливості у пацієнтів, які одержували паклітаксел у вигляді 3-годинної інфузії з наступним введенням цисплатину при хіміотерапії першої лінії карциноми яєчників, ніж у тих, кого лікували циклофосамідом з наступним введенням цисплатину. Мієлосупресія виникає не так часто і є легшою при інфузії паклітакселу протягом 3 годин з наступним введенням цисплатину, порівняно з лікуванням циклофосамідом з наступним введенням цисплатину.

При хіміотерапії першої лінії раку молочної залози з метастазами спостерігалися більш тяжкі випадки нейтропенії, анемії, периферичної невропатії, артралгії/міалгії, астенії, гарячки і діареї. Частіше вказані випадки виникали, якщо паклітаксел (220 мг/м<sup>2</sup>) вводили 3-годинною інфузією через 24 години після введення доксорубіцину (50 мг/м<sup>2</sup>) порівняно зі стандартним лікуванням ФДЦ (500 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацилу, 50 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину, 500 мг/м<sup>2</sup> циклофосаміду). Рідше спостерігали такі побічні ефекти як нудота і блювання, і вони були легшими при схемі лікування паклітакселом (220 мг/м<sup>2</sup>)/доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>) порівняно зі стандартною схемою лікування ФДЦ. Застосування кортикостероїдів, можливо, сприяло зменшенню кількості побічних ефектів, а також полегшенню нудоти і блювання в групі, яка одержувала паклітаксел/доксорубіцин.

При введенні паклітакселу з трастузумабом у вигляді інфузії протягом 3 годин для лікування першої лінії пацієнтів з карциномою молочної залози з метастазами наступні побічні ефекти зареєстровані частіше, ніж при монотерапії паклітакселом (без урахування відношення до паклітакселу або трастузумабу): 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 паклітакселу/трастузумабу порівняно з монотерапією паклітакселом. Зареєстровані повідомлення про тяжкі побічні ефекти при застосуванні подібних схем лікування паклітакселом/трастузумабом і при монотерапії паклітакселом.

При введенні доксорубіцину в комбінації з паклітакселом при лікуванні карциноми молочної залози з метастазами спостерігали атипичне скорочення серця (зменшення фракції викиду лівого шлуночка  $\geq 20\%$ ) у 15 % пацієнтів порівняно з 10 % пацієнтів, які одержували стандартну схему лікування ФДЦ. Застійну серцеву недостатність спостерігали у < 1 % як при лікуванні паклітакселом/доксорубіцином, так і при стандартному лікуванні ФДЦ. Введення трастузумабу в

комбінації з паклітакселом у пацієнтів, які попередньо одержували антрацикліни, показало зростання частоти і тяжкості серцевої дисфункції порівняно з монотерапією паклітакселом. Усі пацієнти реагували на відповідне лікування, за винятком цих рідкісних випадків.

Зареєстровані повідомлення про випадки радіаційного пневмоніту в пацієнтів, які одержували супутню променевою терапію.

#### *Пов'язана зі СНІДом саркома Капоші*

За винятком гематологічних і печінкових побічних ефектів, частота і тяжкість побічних ефектів загалом подібні у хворих на СК і пацієнтів, які одержували монотерапію паклітакселом для лікування інших солідних пухлин.

#### *Розлади з боку крові та лімфатичної системи*

Мієлосупресія була основним видом обмежуючої дозу токсичності. Нейтропенія є найважливішим видом гематологічної токсичності. Під час початкового лікування тяжка нейтропенія зустрічається ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) у 20 % пацієнтів. Протягом всього періоду лікування тяжку нейтропенію спостерігали у 39 % пацієнтів. Нейтропенію спостерігали протягом  $> 7$  днів у 41 % пацієнтів і протягом 30-35 днів у 8 % пацієнтів. Протягом 35 днів дана нейтропенія зникала у всіх обстежених пацієнтів. Частота нейтропенії 4 ступеня тяжкості, яка тривала  $> 7$  днів, становила 22 %.

Зареєстровано повідомлення про випадки нейтропенічної гарячки, пов'язаної з лікуванням паклітакселом, у 14 % пацієнтів і в 1,3 % курсів лікування. Зареєстровано 3 летальні випадки сепсису (2,8 %) під час введення паклітакселу, які були пов'язані з даним лікарським засобом.

У 50 % пацієнтів спостерігали тромбоцитопенію, і вона була тяжкою ( $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) у 9 % випадків. Тільки у 14 % виникало зниження кількості тромбоцитів  $< 75 \times 10^9/\text{л}$ , як мінімум один раз у ході лікування. Зареєстровані повідомлення про випадки кровотечі, пов'язаної з паклітакселом, у  $< 3$  % пацієнтів.

Анемію ( $\text{Hb} < 11$  г/дл) спостерігали у 61 % пацієнтів, і вона була тяжкою ( $\text{Hb} < 8$  г/дл) в 10 % випадків. 21 % пацієнтів потребували трансфузії еритроцитів.

#### *Гепатобіліарні розлади*

Серед пацієнтів ( $> 50$  % приймали інгібітор протеази) із функцією печінки з нормальними основними показниками у 28 % був підвищений рівень білірубину, у 43 % – підвищений рівень лужної фосфатази і в 44 % – підвищений рівень АСТ (СГОТ). Для кожного із вказаних параметрів зростання було вираженим в 1 % випадків.

#### *Звітність про підозрювані небажані реакції*

Звітність про підозрювані небажані реакції лікарського засобу після отримання реєстраційного посвідчення має важливе значення. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Прохання до медичних фахівців повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції згідно з національним законодавством.

#### **Термін придатності.** 3 роки.

*Після відкриття флакона:* з мікробіологічної, хімічної і фізичної точки зору препарат може зберігатися протягом максимум 28 днів при температурі 25 °С. Споживач несе відповідальність за тривалість зберігання до застосування та умови зберігання.

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

Не слід зберігати розбавлені розчини в холодильнику.

З мікробіологічної точки зору, розбавлений розчин необхідно використати негайно.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від світла місці.

#### **Несумісність.**

Допоміжна речовина олія рицинова поліетоксильована може призводити до вимивання ДЕГФ (ді-(2-етилгексил)фталату) із полівінілхлоридних (ПВХ) контейнерів залежно від часу контакту та

концентрації. Таким чином, розбавлений розчин паклітакселу для інфузій слід зберігати у ємностях, що не містять ПВХ .

**Упаковка.**

По 5 мл (30 мг) або 16,7 мл (100 мг), або 50 мл (300 мг) препарату вміщують у скляні флакони типу I, із бромбутиловою гумовою пробкою, вкритими ПТФЕ. 1 флакон вміщують у коробку з картону пакувального.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

**Дата останнього перегляду.** 08.11.2017