

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика. Паклитаксел является антимитогеном растительного происхождения, который действует на микротрубочковый аппарат клетки. Он стимулирует сборку микротрубочек из димеров тубулина и стабилизирует их, предотвращая деполимеризацию. Вследствие этого нарушается нормальный процесс динамической реорганизации микротрубочковых сетей, важный для функции клеток на этапах интерфазы и митоза. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных структур или связей микротрубочек на протяжении клеточного цикла, а также множественных «звезд» из микротрубочек во время митоза.

Фармакокинетика. После в/в введения отмечают двухфазное снижение концентрации паклитаксела в плазме крови. Фармакокинетику паклитаксела изучали после вливания препарата в дозах 135 и 175 мг/м² на протяжении 3 и 24 ч. Средняя продолжительность периода полувыведения в терминальной фазе составляла 3,0–52,7 ч, а средний общий клиренс из организма — 11,6–24,0 л/ч·м². Вероятно, общий клиренс паклитаксела из организма снижается при повышении его концентрации в плазме крови. Средний равновесный объем распределения паклитаксела составлял 198–688 л/м², что свидетельствует о широком внесосудистом распределении и/или связывании с тканями. При инфузии продолжительностью 3 ч фармакокинетика паклитаксела имела нелинейный характер. При повышении дозы на 30% (с 135 мг/м² до 175 мг/м²) максимальная концентрация в плазме крови повышалась и AUC увеличилась соответственно на 75 и 81%. После введения паклитаксела в дозе 100 мг/м² поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий средний показатель максимальной концентрации в крови у 19 больных с саркомой Капоши составлял 1530 нг/мл (диапазон 761–2860 нг/мл), средняя площадь под фармакокинетической кривой — 5619 нг·ч/мл (диапазон 2609–9428 нг·ч/мл), клиренс — 20,6 л/ч·м² (диапазон 11–38 л/ч·м²), объем распределения — 291 л/м² (диапазон 121–638 л/м²), а период полувыведения в заключительной фазе — 23,7 ч (диапазон 12–33 ч).

Индивидуальные колебания уровня системной экспозиции паклитаксела во время разных курсов терапии были минимальными. Кумуляции паклитаксела при множественных курсах лечения зафиксировано не было.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют, что 89–98% паклитаксела связывается с белками плазмы крови. Присутствие циметидина, ранитидина, дексаметазона или дифенгидрамина не влияет на связывание паклитаксела с белками плазмы крови.

Метаболизм паклитаксела у человека изучен не полностью. С мочой в неизменном виде выводится 1,3–12,6% введенной дозы, что свидетельствует об экстенсивном внепочечном клиренсе. Вероятно, паклитаксел метаболизируется преимущественно в печени при участии изоферментов системы цитохрома P450 и выводится главным образом с желчью. После введения паклитаксела, меченого радиоактивным изотопом, ²⁶; 2; 6% радиоактивности выводилось с калом в виде 6 α -гидроксипаклитаксела, 3'- β -дигидроксипаклитаксела и 6 α -3'- β -гидроксипаклитаксела. Образование этих гидроксированных метаболитов катализируется соответственно изоферментами CYP 2C8, CYP 3A4, CYP 2C8 и CYP 3A4. Влияние нарушений функции почек и печени на метаболизм паклитаксела при 3-часовой инфузии формально не изучали. Фармакокинетические показатели у 1 пациента, который нуждался в проведении

гемодиализа и получал паклитаксел в дозе 135 мг/м² путем 3-часовых инфузий, не отличались от показателей у пациентов без нарушений функции почек.

При комбинированном применении паклитаксела и доксорубицина были отмечены увеличение продолжительности распределения и элиминации доксорубицина и его метаболитов. При введении паклитаксела сразу же после доксорубицина показатели общей экспозиции доксорубицина в плазме крови были на 30% выше, чем при введении паклитаксела через 24 ч после доксорубицина.

ПОКАЗАНИЯ

рак яичника. Паклитаксел применяют как препарат первой линии в комбинации с цисплатином для химиотерапии при распространенной форме рака яичника или при остаточных опухолях размером >1 см после оперативного вмешательства.

Паклитаксел применяют как препарат второй линии для лечения метастазирующего рака яичника, если стандартная терапия препаратами платины оказалась неэффективной.

Рак молочной железы. Адъювантная химиотерапия больных раком молочной железы с поражением лимфатических узлов, после лечения антрациклинами и циклофосфамидом; первичная химиотерапия местно-распространенного или метастазирующего рака молочной железы в комбинации с антрациклинами или в сочетании с трастузумабом в случае выявленной иммуногистохимическим методом гиперэкспрессии онкопротеина HER-2 (3+) или же при наличии противопоказаний к терапии антрациклинами; монотерапия метастазирующего рака молочной железы у пациентов, не являющихся кандидатами на стандартную терапию антрациклинами, или же в случае неэффективности предыдущей терапии антрациклинами).

Распространенный немелкоклеточный рак легкого. Паклитаксел в комбинации с цисплатином используют для лечения немелкоклеточного рака легкого в случае невозможности применения хирургических методов и/или лучевой терапии.

Саркома Капоши у больных СПИДом. Терапия второй линии распространенной саркомы Капоши в случае неэффективности предыдущей терапии липосомальными антрациклинами.

ПРИМЕНЕНИЕ

все пациенты должны получать премедикацию кортикостероидами, антигистаминными препаратами и антагонистами H₂-рецепторов, например, по такой схеме:

Препарат	Доза	Время приема
Дексаметазон	20 мг	внутри или в/в

(8–20 мг внутрь при саркоме Капоши)

При пероральном приеме: приблизительно за 12 и за 6 ч до введения паклитаксела.

При в/в введении: за 30–60 мин до введения паклитаксела

Дифенгидрамин (или эквивалентный антигистаминный препарат) 50 мг в/в За 30–60 мин до введения паклитаксела

Циметидин или ранитидин 300 мг в/в 50 мг в/в За 30–60 мин до введения паклитаксела

P-р паклитаксела необходимо вводить в/в капельно с помощью инфузионных систем со встроенными мембранными фильтрами с размером пор $\leq 0,22$ мкм.

Химиотерапия первой линии рака яичника. Рекомендуют комбинированную схему лечения паклитакселом и цисплатином. Паклитаксел вводят в дозе 135 мг/м² поверхности тела путем 24-часовой в/в инфузии, после чего вводят цисплатин в дозе 75 мг/м² поверхности тела. Интервалы между курсами лечения — 3 нед.

Химиотерапия второй линии рака яичника. Паклитаксел рекомендуют вводить в дозе 175 мг/м² поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии. Интервалы между курсами лечения — 3 нед.

Адьювантная химиотерапия рака молочной железы. Паклитаксел назначают после химиотерапии антрациклинами и циклофосфамидом. Паклитаксел рекомендуют вводить в дозе 175 мг/м² поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии, всего 4 курса с 3-недельными интервалами между ними.

Химиотерапия первой линии при раке молочной железы. При комбинированном применении с доксорубицином (в дозе 50 мг/м² поверхности тела) паклитаксел необходимо вводить через 24 ч после доксорубицина. Рекомендуемая доза паклитаксела — 175 мг/м² поверхности тела при введении путем 3-часовой в/в инфузии. Интервалы между курсами лечения — 3 нед.

При комбинированном применении с трастузумабом паклитаксел рекомендуют вводить в дозе 175 мг/м² поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии с 3-недельными интервалами между курсами. Паклитаксел можно вводить на следующий день после введения первой дозы трастузумаба или сразу же после введения следующих доз, если предыдущие дозы трастузумаба хорошо переносились.

Химиотерапия второй линии при раке молочной железы. Паклитаксел рекомендуют вводить в дозе 175 мг/м² поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии. Интервалы между курсами лечения — 3 нед.

Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легкого. Рекомендуют комбинированную схему лечения паклитакселом и цисплатином. Паклитаксел вводят в дозе 175 мг/м² поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии, после чего вводят цисплатин в дозе 80 мг/м² поверхности тела. Интервалы между курсами лечения — 3 нед.

Химиотерапия саркомы Капоши у больных СПИДом. Паклитаксел рекомендуют вводить в дозе 100 мг/м² поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии. Интервалы между курсами лечения — 2 нед.

Лечение пациентов с нарушением функции печени. На сегодня недостаточно данных для рекомендаций относительно коррекции доз для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени паклитаксел применять не следует.

Следующие дозы паклитаксела необходимо корректировать в зависимости от индивидуальной реакции пациентов. Повторные введения возможны лишь после увеличения количества нейтрофильных гранулоцитов до уровня $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ при саркоме Капоши), а тромбоцитов — до уровня $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \cdot 10^9/\text{л}$ при саркоме Капоши). Больным с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофильных гранулоцитов $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ на протяжении 7 дней и больше) или с тяжелой периферической нейропатией, следующие дозы следует снижать на 20% (25% при саркоме Капоши).

Инструкции для медицинского персонала

При работе с Паклитакселом «Эбеве», как и с другими цитотоксическими препаратами, необходимо соблюдать осторожность. Приготовлением р-ров для инфузий должен заниматься подготовленный персонал в специально отведенной зоне с соблюдением всех правил асептики. Необходимо пользоваться защитными перчатками. Следует избегать попадания р-ров паклитаксела на кожу и слизистые оболочки. Если это все же случилось, пораженные участки кожи следует промыть водой с мылом. В этих местах возможно ощущение покалывания, жара и покраснение кожи. При попадании препарата на слизистые оболочки их необходимо тщательно промыть водой. При вдыхании воздушной взвеси р-ров паклитаксела возможны одышка, боль в груди, жжение в горле и тошнота.

Неиспользованные р-ры, инструменты и материалы, которые были в контакте с паклитакселом, следует уничтожать согласно установленной процедуре утилизации отходов, содержащих цитотоксические вещества.

Приготовление инфузионных р-ров для в/в введения

Перед применением концентрат для приготовления р-ра для инфузий Паклитаксел «Эбеве» необходимо развести, соблюдая правила асептики. Концентрат разводится 0,9% р-ром хлорида натрия, 5% р-ром глюкозы или 5% р-ром глюкозы в 0,9% р-ре хлорида натрия до конечной концентрации 0,3–1,2 мг/мл.

При многократном отборе препарата из флакона концентрат для приготовления р-ра для инфузий остается микробиологически, физически и химически стабильным на протяжении до 28 сут при температуре 25 °С.

Р-ры для инфузий, приготовленные путем разведения Паклитаксела «Эбеве» 0,9% р-ром натрия хлорида или 5% р-ром глюкозы, физически и химически стабильны на протяжении 51 ч в случае хранения при температуре 25 °С и 14 сут в случае хранения при температуре 5 °С. С микробиологической точки зрения р-р для инфузий необходимо вводить сразу же после приготовления. Если р-р не используется немедленно, за продолжительностью и условиями его хранения должен следить медицинский персонал. Как правило, время хранения не должно превышать 24 ч при температуре 2–8 °С, если только р-р не готовили в контролируемых и аттестованных асептических условиях.

Приготовленный р-р для инфузий может быть мутным, что обусловлено составом основы препарата. Фильтрация не устраняет эту мутность. Р-р для инфузий необходимо вводить через встроенный в инфузионную систему мембранный фильтр с порами размером $\leq 0,22$ мкм.

Приготовленные р-ры для инфузий не нуждаются в защите от света.

Поступали единичные сообщения о выпадении осадка в р-ре для инфузий в процессе введения (обычно в конце 24-часового периода введения). Хотя точные причины образования осадка не установлены, вероятно, это явление обусловлено перенасыщением р-ра для инфузий. Для снижения риска образования осадка р-р для инфузий необходимо вводить сразу же после разведения и избегать чрезмерных сотрясений, вибраций и взбалтывания. Инфузионная система должна быть тщательно промыта перед использованием. В процессе введения необходимо регулярно контролировать внешний вид р-ра и при выявлении осадка прекратить инфузию.

Чтобы минимизировать попадание в организм пациента диэтилгексилфталата (DEHP), который может выщелачиваться из инфузионных мешков, систем или другого медицинского оборудования из пластифицированного поливинилхлорида, р-ры для инфузий необходимо хранить в контейнерах из материалов, которые не содержат ПВХ (бутылках из стекла или полипропилена, мешках из полипропилена или полиолефина) и вводить через инфузионные системы, футерированные полиэтиленом. При подключении фильтров (например IVEH-2) короткими трубками с ПВХ значительного выщелачивания DEHP не происходит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к паклитакселу или другим компонентам препарата (особенно полиоксильному касторовому маслу), период беременности и кормления грудью, нейтропения до начала лечения (количество нейтрофильных гранулоцитов $<1500/\text{мм}^3$, при саркоме Капоши у больных СПИДом — $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$), тяжелые неконтролируемые инфекции при саркоме Капоши.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

побочные реакции при монотерапии паклитакселом путем 3-часовых в/в инфузий

Инфекции и инвазии: очень часто ($\geq 10\%$) — инфекции (преимущественно мочевыводящих и верхних отделов дыхательных путей), в единичных случаях с летальным исходом; нечасто ($\geq 0,1 - < 1\%$) — септический шок; иногда — ($\geq 0,01 - < 0,1\%$) — пневмония, перитонит, сепсис.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто ($\geq 10\%$) — миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, кровотечения; иногда ($\geq 0,01 - < 0,1\%$) — фебрильная нейтропения; отдельные случаи ($< 0,01\%$) — острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром.

Со стороны иммунной системы: очень часто ($\geq 10\%$) — реакции гиперчувствительности легкой степени (преимущественно приливы и сыпь); нечасто ($\geq 0,1 - < 1\%$) — серьезные реакции гиперчувствительности, требующие терапии (в частности артериальная гипотензия, ангионевротический отек, респираторный дистресс-синдром, генерализованная крапивница, озноб, боль в спине, в груди, тахикардия, боль в области живота, в конечностях, профузное потоотделение, АГ); иногда ($\geq 0,01 - < 0,1\%$) — анафилактические реакции; отдельные случаи ($< 0,01\%$) — анафилактический шок.

Метаболические нарушения: отдельные случаи ($< 0,01\%$) — анорексия.

Психические нарушения: отдельные случаи ($< 0,01\%$) — спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: очень часто ($\geq 10\%$) — нейротоксические эффекты (преимущественно периферическая нейропатия); иногда ($\geq 0,01 - < 0,1\%$) — моторная нейропатия (проявляется умеренно выраженной слабостью дистальных мышц); отдельные случаи ($< 0,01\%$) — вегетативная нейропатия (что приводит к паралитической непроходимости кишечника и ортостатической гипотензии), большие эпилептические приступы (grand mal), конвульсии, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

Со стороны органа зрения: отдельные случаи ($< 0,01\%$) — поражение зрительного нерва и/или нарушение зрения (мерцающая скотома), особенно у пациентов, которые получали дозы выше рекомендуемых.

Со стороны органа слуха и вестибулярные нарушения:

отдельные случаи ($<0,01\%$) — ототоксические поражения, потеря слуха, шум в ушах, вертиго.

Со стороны сердца: часто ($\geq 1- <10\%$) — брадикардия;

нечасто ($\geq 0,1- <1\%$) — кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия в сочетании с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и нарушение сознания, инфаркт миокарда; отдельные случаи ($<0,01\%$) — фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия.

Со стороны сосудов: очень часто ($\geq 10\%$) — артериальная гипотензия; нечасто ($\geq 0,1- <1\%$) — АГ, тромбоз, тромбофлебит; отдельные случаи ($<0,01\%$) — шок.

Со стороны дыхательной системы: иногда ($\geq 0,01- <0,1\%$) — одышка, плевральный выпот, интерстициальный пневмонит, фиброз легких, эмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность; отдельные случаи ($<0,01\%$) — кашель.

Со стороны ЖКТ: очень часто ($\geq 10\%$) — тошнота, рвота, диарея, воспаление слизистых оболочек; иногда ($\geq 0,01- <0,1\%$) — непроходимость кишечника, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит; отдельные случаи ($<0,01\%$) — мезентериальный тромбоз, псевдомембранозный колит, эзофагит, запор, асцит, нейтропенический колит.

Со стороны гепатобилиарной системы: отдельные случаи ($<0,01\%$) — некроз печени, печеночная энцефалопатия (отмечены случаи с летальным исходом).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто ($\geq 10\%$) — алопеция; часто ($\geq 1- <10\%$) — транзиторные незначительные изменения ногтей и кожи; иногда ($\geq 0,01- <0,1\%$) — зуд, сыпь, эритема; отдельные случаи ($<0,01\%$) — синдром Стивенса — Джонсона, эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (при применении паклитаксела пациенты должны носить одежду с длинными рукавами и длинные штаны для защиты от солнечного света верхних и нижних конечностей).

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто ($\geq 10\%$) — артралгия, миалгия.

Общие и местные реакции: часто ($\geq 1- <10\%$) — реакции в месте инъекции (локальный отек, боль, эритема, индурация, случайная экстравазация может вызывать целлюлит, фиброз и некроз кожи); иногда ($\geq 0,01- <0,1\%$) — астения, повышение температуры тела, дегидратация, отек, недомогание.

Лабораторные показатели: часто (≥ 1 – $< 10\%$) — значительное повышение уровней АсАТ и ЩФ; нечасто ($\geq 0,1$ – $< 1\%$) — значительное повышение уровня билирубина; иногда ($\geq 0,01$ – $< 0,1\%$) — повышение уровня креатинина в плазме крови.

Побочные эффекты при комбинированной химиотерапии

При комбинированной терапии паклитакселом и цисплатином частота и тяжесть нейротоксических эффектов, преимущественно периферической нейропатии, были выше при введении паклитаксела в дозе 175 мг/м² поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий (нейротоксические эффекты были отмечены у 85% пациентов, у 15% — тяжелые), чем при введении паклитаксела в дозе 135 мг/м² поверхности тела путем 24-часовых в/в инфузий (нейротоксические эффекты были отмечены у 25% пациентов, у 3% — тяжелые).

У пациентов с раком яичника при применении химиотерапии первой линии паклитакселом путем 3-часовых в/в инфузий в сочетании с цисплатином, частота и тяжесть нейротоксических эффектов, артралгии/миалгии и реакций гиперчувствительности были выше, чем при лечении циклофосфамидом в сочетании с цисплатином. Частота и тяжесть миелосупрессии были ниже в группе, которая получала паклитаксел путем 3-часовых в/в инфузий в сочетании с цисплатином, по сравнению с группой, которая получала циклофосфамид в сочетании с цисплатином.

При химиотерапии первой линии метастазирующего рака молочной железы частота и тяжесть нейтропении, анемии, периферической нейропатии, артралгии/миалгии, астении, лихорадки и диареи были выше при введении паклитаксела в дозе 220 мг/м² поверхности тела путем 3-часовых в/в инфузий через 24 ч после введения доксорубина в дозе 50 мг/м² поверхности тела, сравнительно со стандартной терапией 5-фторурацилом (500 мг/м²), доксорубином (50 мг/м²) и циклофосфамидом (500 мг/м²) (схема FAC). Частота и тяжесть тошноты и рвоты при терапии паклитакселом (220 мг/м²) и доксорубином (50 мг/м²) были ниже, чем при лечении по схеме FAC. Частично это может объясняться применением кортикостероидов.

При химиотерапии первой линии паклитакселом путем 3-часовых в/в инфузий в сочетании с трастузумабом частота перечисленных ниже побочных эффектов (независимо от их причинной связи с терапией паклитакселом или трастузумабом) у пациентов с метастазирующим раком молочной железы была выше, чем при монотерапии паклитакселом: сердечная недостаточность (8% по сравнению с 1%), инфекции (46% против 27%), озноб (42% против 4%), лихорадка (47% против 23%), кашель (42% против 22%), сыпь (39% по сравнению с 18%), артралгия (37% против 21%), тахикардия (12% против 4%), диарея (45% по сравнению с 30%), АГ (11% по сравнению с 3%), носовые кровотечения (18% по сравнению с 4%), угри (11% против 3%), простой герпес (12% против 3%), случайные травмы (13% против 3%), бессонница (25% по сравнению с 13%), ринит (22% по сравнению с 5%), синусит (21% против 7%), реакции в местах инъекций (7% против 1%). Расхождения в частоте некоторых побочных эффектов могут объясняться большим количеством и продолжительностью курсов лечения паклитакселом и трастузумабом по сравнению с

монотерапией паклитакселом. Частота серьезных побочных эффектов при комбинированной химиотерапии паклитакселом и трастузумабом и монотерапии паклитакселом была сравнимой.

Нарушение сократительной способности сердца (снижение фракции выброса левого желудочка более чем на 20%) отмечали у 15% пациентов с метастазирующим раком молочной железы, которые получали доксорубин в сочетании с паклитакселом, и у 10% больных, получавших стандартную терапию 5-фторурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом (схема FAC). Частота развития застойной сердечной недостаточности составляла <1% как при лечении паклитакселом в сочетании с доксорубицином, так и при стандартной терапии по схеме FAC. В случае комбинированной химиотерапии трастузумабом и паклитакселом частота и тяжесть нарушений функции сердца у больных, которые ранее получали антрациклины, были выше, чем при монотерапии паклитакселом (сердечная недостаточность I–II функционального класса по классификации NYHA у 10% пациентов против 0%, сердечная недостаточность III–IV функционального класса у 2% пациентов по сравнению с 1%). В отдельных случаях эти нарушения ассоциировались с летальным исходом. Во всех случаях, кроме упомянутых единичных исключений с летальным исходом, был отмечен адекватный клинический ответ на терапию.

Побочные эффекты у больных СПИДом с саркомой Капоши

За исключением побочных эффектов со стороны системы кроветворения и печени, частота и тяжесть побочных эффектов у пациентов с саркомой Капоши и больных с другими солидными опухолями, которые получали монотерапию паклитакселом, была сравнимой.

Угнетение функции костного мозга было главным дозозависимым токсическим эффектом. Наиболее существенным проявлением гематологической токсичности была нейтропения. Во время первого курса терапии тяжелую нейтропению (<0,5·10⁹/л) отмечали у 20% пациентов. За весь период лечения тяжелую нейтропению выявляли у 39% пациентов. Продолжительность нейтропении составляла более 7 сут у 41% больных и 30–35 сут — у 8% пациентов. У всех пациентов, находившихся под наблюдением, гематологические показатели нормализовались на протяжении 35 сут. Частота нейтропении IV степени продолжительностью более 7 сут составляла 22%.

Нейтропеническая лихорадка, связанная с лечением паклитакселом, была отмечена у 14% пациентов во время 1,3% курсов терапии. В процессе лечения паклитакселом было выявлено 3 септических эпизода (2,8%), приведших к летальному исходу.

Тромбоцитопению отмечали у 50% пациентов, а тяжелую тромбоцитопению (<50·10⁹/л) — 9%. У 14% больных количество тромбоцитов уменьшалось ниже уровня 75·10⁹/л по меньшей мере 1 раз в процессе лечения. Эпизоды кровотечений, связанные с терапией паклитакселом, были отмечены менее чем у 3% пациентов, но они были купированы.

Анемию ($Hb < 11$ г/дл) выявляли у 61% пациентов, а тяжелую анемию ($Hb < 8$ г/дл) — у 10%. Трансфузию эритроцитарной массы проводили у 21% пациентов.

Повышение уровня билирубина, ЩФ и АсАТ было отмечено, соответственно, у 28, 43 и 44% пациентов с нормальными исходными показателями функции печени (больше половины из этих пациентов получали ингибиторы протеаз). Значительное повышение указанных показателей отмечали в 1% случаев.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

лечение паклитакселом следует проводить под наблюдением квалифицированного врача-онколога, имеющего опыт применения противоопухолевых химиотерапевтических средств. Поскольку возможны реакции гиперчувствительности, в наличии должно быть соответствующее реанимационное оборудование.

При введении паклитаксела после адекватной премедикации тяжелые реакции гиперчувствительности (которые проявляются в виде одышки и гипотензии и требуют терапевтического вмешательства, ангионевротического отека, генерализованной крапивницы) отмечают менее чем у 1% пациентов. Вероятно, эти реакции являются гистамин-опосредованными. В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности инфузию паклитаксела необходимо немедленно прекратить и начать симптоматическое лечение. Повторно таким пациентам паклитаксел назначать не следует.

Угнетение функции костного мозга (которое проявляется преимущественно нейтропенией) является основным дозолimitирующим токсическим эффектом. Во время лечения паклитакселом необходимо через короткие промежутки времени определять количество форменных элементов крови. Повторное введение препарата допускается только после увеличения количества нейтрофильных гранулоцитов до уровня $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ при саркоме Капоши), а тромбоцитов — $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \cdot 10^9/\text{л}$ при саркоме Капоши). В клинических исследованиях у большинства пациентов с саркомой Капоши применяли гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Тяжелые нарушения внутрисердечной проводимости при лечении паклитакселом отмечают редко. В случае значительных нарушений проводимости назначается соответствующее лечение, а во время следующих введений паклитаксела проводится непрерывный мониторинг функции сердечно-сосудистой системы. У других пациентов рекомендуется часто контролировать основные показатели жизнедеятельности, особенно в 1-й час введения паклитаксела.

Во время введения паклитаксела возможны гипотензия, АГ и брадикардия. Обычно они бессимптомные и не требуют лечения. Тяжелые нарушения функции сердечно-сосудистой системы чаще отмечают у больных немелкоклеточным раком легкого, чем у больных раком молочной железы или яичника. В клинических исследованиях был выявлен 1 случай развития сердечной недостаточности после терапии паклитакселом у больного СПИДом с саркомой Капоши.

При применении паклитаксела в сочетании с доксорубицином или трастузумабом для первичной химиотерапии метастазирующего рака молочной железы, необходимо уделять внимание контролю функции сердца. У пациентов, являющихся кандидатами на такую комбинированную терапию, перед началом лечения следует проводить кардиологическое обследование, включающее ЭКГ и эхо-КГ исследование, а также MUGA-сканирование. В процессе лечения необходимо регулярно контролировать функцию сердца (например каждые 3 мес). Такой мониторинг позволяет своевременно выявлять развитие нарушений функции сердца. При принятии решения о частоте контроля функции сердца необходимо учитывать кумулятивную дозу антрациклинов (в мг/м² поверхности тела). Если результаты исследования свидетельствуют о нарушениях функции сердца, даже бессимптомных, необходимо тщательно взвешивать потенциальную пользу от продолжения лечения и возможный риск повреждения сердца, иногда необратимого. В случае продолжения комбинированной химиотерапии необходимо чаще контролировать функцию сердца (каждые 1–2 курса).

Хотя периферическая нейропатия является частым побочным эффектом при лечении паклитакселом, ее тяжелые формы отмечают редко. В серьезных случаях рекомендуется снизить на 20% (25% при саркоме Капоши) все следующие дозы паклитаксела. Периферическая нейропатия может развиваться уже после первого курса терапии и становиться наиболее тяжелой при продолжении лечения паклитакселом. Сенсорные нарушения обычно уменьшаются или исчезают на протяжении нескольких месяцев после прекращения терапии паклитакселом. Имеющаяся нейропатия вследствие предыдущей химиотерапии не является противопоказанием для лечения паклитакселом.

Риск токсических эффектов (в частности, миелосупрессии III–IV степени тяжести) выше у пациентов с нарушением функции печени. При введении паклитаксела путем 3-часовых инфузий не отмечают усиления токсических эффектов у пациентов с легкими нарушениями функции печени. Однако при более продолжительном введении паклитаксела у пациентов с умеренными нарушениями функции печени могут наблюдать более выраженную миелосупрессию. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени не следует назначать паклитаксел. Пациенты должны находиться под наблюдением с целью выявления признаков развития тяжелой миелосупрессии. В настоящее время недостаточно данных для разработки рекомендаций относительно коррекции доз для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени. Данных о лечении паклитакселом больных с тяжелым холестаазом нет.

Поскольку Паклитаксел «Эбеве» содержит этанол (396 мг/мл), следует учитывать его возможное влияние на ЦНС, а также другие эффекты.

Необходимо принимать все меры для предотвращения в/а введения паклитаксела, поскольку эксперименты на животных выявили тяжелые тканевые реакции после в/а введения препарата.

Были отмечены единичные случаи развития псевдомембранозного колита, в частности у пациентов при отсутствии сопутствующей терапии антибиотиками. Это необходимо

учитывать при дифференциальной диагностике в случае развития тяжелой или персистирующей диареи в процессе или в скором времени после лечения паклитакселом.

При химиотерапии паклитакселом в сочетании с лучевой терапией на область легких, независимо от их последовательности, были отмечены случаи развития интерстициального пневмонита.

У пациентов с саркомой Капоши тяжелые воспаления слизистых оболочек отмечают редко. В случае развития тяжелых реакций дозы паклитаксела снижают на 25%.

При применении паклитаксела в комбинации с другими антинеопластическими препаратами (цисплатином, доксорубицином, трастузумабом) необходимо учитывать рекомендации относительно применения этих лекарственных средств.

Дети. Специфическая информация относительно лечения детей отсутствует.

Период беременности и кормления грудью. Эксперименты на кроликах показали, что паклитаксел обладает эмбриотоксическим и фетотоксическим эффектом. Паклитаксел также неблагоприятно влияет на фертильность у крыс. Для человека соответствующих сведений нет, однако вероятно, что паклитаксел, как и другие цитотоксические препараты, может оказывать повреждающее действие на плод в случае применения в период беременности. Паклитаксел нельзя назначать в период беременности, а женщинам следует избегать зачатия в период лечения паклитакселом и немедленно информировать врача, если беременность все же наступила.

Экскрецию паклитаксела с грудным молоком не изучали, поэтому во время лечения паклитакселом кормление грудью следует прекратить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения паклитакселом необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и скорости психомоторных реакций. Поскольку Паклитаксел «Эбеве» содержит этанол, он может влиять на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

премедикация циметидином не влияет на клиренс паклитаксела.

При комбинированном лечении паклитакселом и цисплатином рака яичника паклитаксел рекомендуется вводить до цисплатина. В этом случае профиль безопасности тот же, что и при монотерапии паклитакселом. Если же паклитаксел вводится после цисплатина, отмечают более тяжелую миелосупрессию, а клиренс

паклитаксела снижается приблизительно на 20%. Риск развития почечной недостаточности у пациентов с раком яичника при применении комбинированной терапии паклитакселом и цисплатином выше, чем при монотерапии цисплатином.

Поскольку элиминация доксорубицина и его активных метаболитов может снижаться при сокращении периода между введениями паклитаксела и доксорубицина, при первичной химиотерапии метастазирующего рака молочной железы паклитаксел необходимо вводить через 24 ч после доксорубицина.

Метаболизм паклитаксела частично катализируется изоферментами CYP 2C8 и CYP 3A4 цитохрома P450. Клинические исследования продемонстрировали, что основным путем метаболической трансформации препарата у человека является CYP 2C8-опосредованное преобразование паклитаксела в 6 α -гидроксипаклитаксел. Одновременный прием кетоконазола, мощного ингибитора CYP 3A4, не замедляет выведения паклитаксела из организма, поэтому оба препарата можно применять одновременно без коррекции доз. Поскольку данных относительно взаимодействия паклитаксела с другими субстратами, индукторами и ингибиторами CYP 3A4 недостаточно, необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов (например эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил) или индукторов (например рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, эфавиренз, невирапин) изоферментов CYP 2C8 и CYP 3A4.

Исследования фармакокинетики паклитаксела у больных с саркомой Капоши, которые получали сопутствующую терапию несколькими препаратами, свидетельствуют о значительном снижении системного клиренса паклитаксела при одновременном применении нелфинавира и ритонавира, но не индинавира. Информации относительно взаимодействия паклитаксела с другими ингибиторами протеаз недостаточно. Поэтому паклитаксел необходимо с осторожностью назначать пациентам, которые получают сопутствующую терапию ингибиторами протеаз.

Несовместимость

Полиоксильное касторовое масло, которое входит в состав Паклитаксела «Эбеве», может вызывать выщелачивание DEHF из пластифицированного поливинилхлорида. Интенсивность этого процесса зависит от продолжительности действия и концентрации касторового масла. Поэтому готовить, хранить и вводить р-ры для инфузий необходимо с использованием контейнеров и систем, не содержащих ПВХ.

Не применять с другими растворителями, кроме указанных в разделе ПРИМЕНЕНИЕ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

специфический антидот неизвестен. В случае передозировки можно ожидать возникновения более тяжелых побочных эффектов, в первую очередь — угнетения функции костного мозга, развития периферических нейротоксических поражений и воспаления слизистых оболочек. Лечение симптоматическое.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Препарат нельзя замораживать, поскольку при этом может образовываться осадок. Такой осадок обычно растворяется при нагревании флакона до комнатной температуры (25 °С). Если же р-р в ранее замороженном флаконе остается мутным или в нем выявляют нерастворимый осадок, препарат использовать нельзя и такой флакон должен быть уничтожен. Замораживание не сокращает срок годности Паклитаксела «Эбеве».