

## І Н С Т Р У К Ц І Я

**для медичного застосування лікарського засобу**

**ПакліВіста**

**(PacliVista)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* paclitaxel;

1 мл концентрату містить 6 мг паклітакселу;

*допоміжні речовини:* кислота лимонна безводна, макроголгліцерол рицинолеат, етанол безводний.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

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

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природнього походження. Таксани. Паклітаксел. Код АТХ L01C D01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Паклітаксел є антимітогеном рослинного походження, що діє на мікротрубочковий апарат клітини. Він стимулює складання мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує мікротрубочки внаслідок пригнічення деполімеризації, що спричинює пригнічення нормального процесу динамічної реорганізації мережі мікротрубочок, що важливо для клітинних функцій на етапі мітозу та інтерфази клітинного циклу. Крім того, паклітаксел індукує утворення аномальних структур або «зв'язок» мікротрубочок упродовж клітинного циклу, а також множинних «зірок» з мікротрубочок під час мітозу.

### *Фармакокінетика.*

Концентрація паклітакселу у плазмі крові після внутрішньовенного введення зменшується відповідно до двофазної кінетики.

Фармакокінетика паклітакселу визначалася після вливання препарату у дозах 135 і 175 мг/м<sup>2</sup> протягом 3 і 24 годин відповідно. Середній напівперіод термінальної фази становить від 3 до 52,7 години, а середні значення загального кліренсу варіювали від 11,6 до 24 л/год/м<sup>2</sup>; загальний кліренс має тенденцію до зниження при вищих концентраціях паклітакселу у плазмі крові. Середній об'єм розподілу в рівноважному стані варіював від 198 до 688 л/м<sup>2</sup>, що вказує на інтенсивний позасудинний розподіл і/або зв'язування з тканинами.

Протягом 3-годинних вливань фармакокінетика паклітакселу з підвищенням дози стає нелінійною. При збільшенні дози препарату на 30 % (від 135 до 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) максимальна концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>) підвищувалася і площа під кривою «концентрація - час (AUC) збільшувалася відповідно на 75 % і 81 %.

Коливання рівня системної експозиції паклітакселу для кожного хворого були мінімальні. При численних курсах лікування кумуляція паклітакселу не спостерігається.

Дослідження *in vitro* показують, що 89-98 % препарату знаходяться у зв'язаному стані. Присутність циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенгідраміну не впливає на зв'язування паклітакселу з білками.

Метаболізм паклітакселу у людини остаточно не досліджений. Середнє загальне виділення незміненого препарату із сечею змінюється з 1,3 % до 12,6 % від введеної дози, що вказує на інтенсивний ненирковий кліренс. Основними продуктами метаболізму є гідроксильовані метаболіти. Основним механізмом метаболізму паклітакселу є метаболізм у печінці і виділення з жовчю. Вплив порушень функції нирок або печінки на метаболізм паклітакселу в організмі після 3-годинного вливання не досліджувався.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

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

- *Рак молочної залози:*
- ад'ювантне лікування пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами;
- первинна хіміотерапія місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози у комбінації з антрациклінами або з трастузумабом у разі виявленої імуногістохімічним методом надекспресії онкопротеїну HER-2 (3+) або ж при наявності протипоказань до терапії антрациклінами;
- монотерапія метастатичного раку молочної залози після неефективної стандартної терапії.
  - *Поширений недрібноклітинний рак легенів* (комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування та/або променевої терапії).
  - *Саркома Капоші у хворих на СНІД* (у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами).

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до паклітакселу або до будь-якого іншого компонента лікарського препарату (особливо до олії рицинової поліетоксильованої).
- Нейтропенія (початкова кількість нейтрофілів  $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , у разі саркоми Капоші у хворих на СНІД кількість нейтрофілів  $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопенія (початкова кількість нейтрофілів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ).
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.

### **Особливі заходи безпеки.**

#### *Інструкції медичному персоналу.*

При роботі з ПакліВіста, як і з іншими цитостатичними препаратами, необхідно дотримуватись обережності. Приготуванням розчинів для інфузій має займатися підготовлений персонал у спеціально відведеній зоні з додержанням усіх правил асептики. Необхідно користуватися захисними рукавичками. Слід уникати потрапляння розчинів паклітакселу на шкіру та слизові оболонки. Якщо це все ж таки трапилось, уражені ділянки шкіри слід промити водою з милом. У цих місцях можливе поколювання, жар і почервоніння шкіри. При потрапленні препарату на слизові оболонки їх необхідно ретельно промити водою. При вдиханні розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння у горлі та нудота.

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, що були в контакті з паклітакселом, необхідно знищувати згідно з установленою процедурою утилізації відходів, що містять цитотоксичні речовини.

*Приготування інфузійних розчинів для внутрішньовенного введення.*

Перед застосуванням концентрат для приготування розчину для інфузій ПакліВіста необхідно розвести, додержуючись правил асептики, 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % розчином глюкози, 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині хлориду натрію або 5 % розчином глюкози у розчині Рінгера до кінцевої концентрації 0,3-1,2 мг/мл.

Приготовані розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом основи-носія. Фільтрація не дозволяє ліквідувати каламутність. Розчин паклітакселу необхідно вводити через вбудовані в інфузійні системи мембранні фільтри з розміром пор  $< 0,22$  мкм. При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається.

Щоб мінімізувати вилужування діетилгексилфталату (ДЕГФ) з інфузійних мішків, систем або іншого медичного обладнання з пластифікованого полівінілхлориду (ПВХ), розведені розчини для інфузій слід зберігати у посуді з матеріалів, що не містять ПВХ (пляшках зі скла, поліпропілену, мішках із поліпропілену, поліолефіну), і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можна підключати короткими трубками з ПВХ, це не спричиняє значного вилужування ДЕГФ.

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

Премедикація циметидином не впливає на кліренс паклітакселу.

При комбінованому лікуванні паклітакселом і цисплатином раку яєчника паклітаксел рекомендується вводити перед цисплатином. У такому разі профіль безпеки такий самий, як і при монотерапії паклітакселом. Якщо ж паклітаксел вводити після цисплатину, спостерігається більш тяжка мієлосупресія, а кліренс паклітакселу знижується приблизно на 20 %. Ризик розвитку ниркової недостатності у хворих на рак яєчників, які одержують комбіновану терапію паклітакселом і цисплатином, вищий, ніж при монотерапії цисплатином.

Оскільки елімінація доксорубіцину і його активних метаболітів може знижуватися при скороченні інтервалу між введенням паклітакселу і доксорубіцину, при первинній хіміотерапії метастатичного раку молочної залози паклітаксел необхідно вводити через 24 години після доксорубіцину.

Метаболізм паклітакселу частково каталізується ізоферментами CYP2C8 і CYP3A4 цитохрому P450. Клінічні дослідження продемонстрували, що головною метаболічною трансформацією у людей є CYP2C8-опосередковане перетворення паклітакселу у

6 $\alpha$ -гідроксипаклітаксел. Клінічно значущої взаємодії з іншими ферментами, крім CYP2C8, не очікується. Паралельний прийом кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, не уповільнює виведення паклітакселу з організму, тому обидва препарати можна застосовувати одночасно, без корекції доз. Інформація про можливу взаємодію паклітакселу з індукторами та інгібіторами CYP3A4 обмежена, тому необхідна обережність при одночасному застосуванні інгібіторів (наприклад, еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу) або індукторів (наприклад, рифампіцину, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу, ефавірензу, невірапіну) ізоферментів CYP2C8 і CYP3A4.

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

### **Особливості застосування.**

Лікування ПакліВіста необхідно здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів. Оскільки можливі реакції гіперчутливості, в наявності має бути відповідне реанімаційне обладнання.

Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів. При комбінованому застосуванні разом із цисплатином ПакліВіста слід вводити до цисплатину.

*Тяжкі реакції гіперчутливості*, які характеризуються задишкою, артеріальною гіпотензією (що потребують відповідних терапевтичних заходів), ангіоневротичним набряком і генералізованою кропив'янкою, спостерігалися менш ніж в 1 % хворих, які застосовували паклітаксел після адекватної премедикації. Ймовірно, ці симптоми є гістамін-

опосередкованими реакціями. У випадку появи тяжких реакцій гіперчутливості вливання препарату паклітаксел необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування, причому не слід повторно вводити препарат.

*Пригнічення функції кісткового мозку* (головним чином нейтропенія) є токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату. Під час лікування препаратом необхідно визначати вміст формених елементів крові не менше двох разів на тиждень. Хворим не слід знову призначати препарат до відновлення вмісту нейтрофілів до рівня  $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитів —  $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

*Тяжкі порушення провідності серця* відзначалися рідко. При появі тяжких порушень провідності під час лікування зазначеним препаратом необхідно призначити відповідне лікування, а в разі подальшого введення препарату слід проводити безперервний моніторинг функції серця. Рекомендується наглядати за життєво важливими функціями організму під час першої години введення паклітакселу. Під час введення паклітакселу можливий розвиток артеріальної гіпотензії, артеріальної гіпертензії і брадикардії.

*Хоча периферична нейропатія* виникає часто, тяжкі симптоми відзначаються рідко. У випадках тяжкої периферичної нейропатії при подальших курсах лікування дозу паклітакселу рекомендується знизити на 20 % (у хворих на саркому Капоші — на 25 %).

#### *Тяжкі порушення функції печінки*

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

Оскільки паклітаксел містить етанол, слід враховувати його можливий вплив на ЦНС, а також інші можливі ефекти.

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

#### *Псевдомембранозний коліт*

Рідко при лікуванні паклітакселом повідомлялося про розвиток псевдомембранозного коліту, включаючи випадки, коли пацієнти одночасно не лікувалися антибіотиками.

#### *Тяжкий мукозит*

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

#### *Інтерстиціальний пневмоніт*

Спостерігається у пацієнтів, які паралельно проходять курс променевої терапії.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дослідження на тваринах показали, що паклітаксел є ембріотоксичним і фетотоксичним для тварин, а також несприятливо впливає на їх фертильність. Додатково, на підставі літературних даних можливо стверджувати, що паклітаксел є потенційно канцерогенним та генотоксичним препаратом при застосуванні у терапевтичних дозах, враховуючи його фармакодинаміку та механізм дії.

Інформація про лікування паклітакселом вагітних жінок відсутня. Як і інші цитотоксичні препарати, паклітаксел може шкідливо впливати на плід, тому його не слід призначати у період вагітності. Жінкам слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом, та негайно інформувати лікаря, якщо вагітність все ж таки настала. Жінкам та чоловікам слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом і принаймі 6 місяців після закінчення лікування паклітакселом та негайно інформувати лікаря, якщо вагітність все ж таки настала.

Під час лікування паклітакселом годування груддю слід припинити.

У разі необхідності провести кріоконсервацію сперми до початку лікування паклітакселом через можливий розвиток безпліддя у чоловіків.

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

У період лікування паклітакселом необхідно утримуватись від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Необхідно враховувати, що препарат містить алкоголь, а деякі побічні ефекти можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

До початку лікування ПакліВіста усім пацієнтам необхідно отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів за такою схемою:

Таблиця 1

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

Розчин паклітакселу необхідно вводити внутрішньовенно краплинно за допомогою інфузійних систем із вбудованими мембранними фільтрами з розміром пор  $\leq 0,22$  мкм.

Як препарат першої лінії раку яєчників.

Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози ПакліВіста:

— паклітаксел у дозі  $175 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі  $75 \text{ мг/м}^2$ . Інтервал між курсами лікування – 3 тижні;

— паклітаксел у дозі  $135 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла вводити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, потім вводити цисплатин у дозі  $75 \text{ мг/м}^2$ . Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

Як препарат другої лінії раку яєчників.

ПакліВіста рекомендується вводити у дозі  $175 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла шляхом

3-годинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай слід призначати не більше 4-х курсів з інтервалами 3 тижні.

Ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози.

ПакліВіста слід призначати після терапії антрациклінами або циклофосфамідами. ПакліВіста рекомендується вводити у дозі



175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Проводити 4 курси з інтервалами 3 тижні.

Хімотерапія першої лінії раку молочної залози.

При застосуванні у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) паклітаксел вводити через 24 години після доксорубіцину.

Рекомендована доза паклітакселу 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, вводити шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування — 3 тижні.

При комбінованому застосуванні паклітаксел вводити за попередньою схемою.

ПакліВіста можна вводити через день після введення першої дози трастузумабу або одразу після введення наступних доз трастузумабу, якщо попереднє введення переносилося добре.

Хімотерапія другої лінії раку молочної залози.

ПакліВіста рекомендується вводити у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування — 3 тижні.

Хімотерапія поширеного недрібноклітинного раку легенів.

Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. ПакліВіста вводити у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій, потім застосовувати цисплатин у дозі 80 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Інтервал між курсами лікування — 3 тижні.

Хімотерапія саркоми Капоші у хворих на СНІД.

Рекомендована доза препарату становить 135 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій через кожні 3 тижні або 100 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом

3-годинних внутрішньовенних інфузій через кожні 2 тижні.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки.

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

Наступні дози паклітакселу необхідно коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнта. Повторні введення можливі лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитів — до рівня  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ . Хворим, у яких спостерігалася тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів була нижчою за  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  протягом 7 днів і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози слід зменшувати на 20 % (для хворих на саркому Капошіна 25 %).

#### Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції нирок. *Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій.*

Перед застосуванням концентрат для розчину для інфузій ПакліВіста необхідно розвести, дотримуючись правил асептики, 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % розчином глюкози або 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині хлориду натрію або 5% розчином глюкози у розчині Рінгера до кінцевої концентрації паклітакселу 0,3-1,2 мг/мл.

Готові до застосування розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом основи-носія. Фільтрація не ліквідує каламутність. Розчин паклітакселу необхідно вводити через вбудовані в інфузійні системи мембранні фільтри з розміром пор  $\leq 0,22$  мкм. При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається.

Щоб мінімізувати вилужування ДЕГФ з інфузійних мішків, систем або іншого медичного обладнання з пластифікованого ПВХ, розведені розчини для інфузій слід зберігати у посуді з матеріалів, що не містять ПВХ (пляшках зі скла, поліпропілену, мішках з поліпропілену, поліолефіну), і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можна підключати короткими трубками з ПВХ, це не спричиняє значного вилужування ДЕГФ.

Готові до застосування розчини слід вводити негайно після приготування, розчини стабільні протягом 27 годин у разі зберігання при кімнатній температурі (приблизно  $25$  °C). Їх не слід охолоджувати, оскільки при цьому може утворюватися осад.

#### *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  $\geq 75$  років, виявили вищу частоту носової кровотечі, діареї, дегідратації, нездужання та периферичного набряку, ніж у пацієнтів віком  $\geq 65$  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  $\geq 65$  років можуть бути більш чутливими до розвитку нейтропенії упродовж першого циклу терапії.

#### *Метастази у ЦНС*

Ефективність та безпеку від застосування препарату для хворих із метастазами в ЦНС не було встановлено. Лікування метастазів у ЦНС, як правило, не дуже добре контролюється системною хіміотерапією.

#### *Діти.*

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

#### ***Передозування.***

*Симптоми:* основними очікуваними ускладненнями передозування є пригнічення функції кісткового мозку, периферична нейропатія, запалення слизових оболонок.

*Лікування:* у випадку передозування слід негайно припинити застосування препарату та провести симптоматичне лікування з контролем вмісту формених елементів крові та стану функцій життєво важливих органів. Антидот паклітакселу невідомий.

### ***Побічні реакції.***

Частота та інтенсивність побічних ефектів у хворих на рак яєчника, рак молочної залози та недрібноклітинний рак легенів суттєво не відрізняються.

#### *Побічні реакції при монотерапії паклітакселом.*

Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом є *пригнічення функції кісткового мозку*: тромбоцитопенія; анемія (частота епізодів і тяжкість анемії залежать від початкових рівнів гемоглобіну).

*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. Наявна нейропатія внаслідок попередньої терапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

*Тяжкі реакції гіперчутливості* з можливими летальними наслідками: артеріальна гіпотензія, що вимагає терапевтичного втручання; ангіоневротичний набряк, порушення функції дихання, що вимагають застосування бронходилататорів, генералізована кропив'янка; незначні реакції гіперчутливості, головним чином припливи та висипання, які не вимагають терапевтичного втручання і відміни терапії паклітакселом.

*Місцеві реакції* — у місцях ін'єкцій може спостерігатися локальний набряк, біль, еритема та індурація. Випадкова екстравазація може спричинити целюліт. Можливі зміни пігментації шкіри. Є поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попереднього введення паклітакселу після наступних введень препарату.

Спостерігалися також *реакції з боку серцево-судинної системи*: брадикардія, кардіоміопатія, асимптоматична вентрикулярна тахікардія, артеріальна гіпотензія, тромбоз, тромбофлебіт.

Побічна дія паклітакселу на *шлунково-кишковий тракт* була слабкою або помірною. Відзначалися нудота, блювання, діарея, мукозити, рідко — непрохідність кишечника, перфорація, ішемічний коліт, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, панкреатит.

Значне підвищення (у 5 разів і більше порівняно з нормою) рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази і білірубину.

Також були повідомлення про некроз печінки і печінкову енцефалопатію у пацієнтів, які лікувалися паклітакселом.

*З боку кістково-м'язової системи*: артралгія, міалгія.

*Нижче наведений перелік побічних реакцій, що виникали у пацієнтів при монотерапії паклітакселом шляхом 3-годинних інфузій.*

*Інфекції та інвазії:* інфекції (переважно сечового тракту і верхніх відділів дихальних шляхів, включаючи простий герпес, оральний кандидоз, фарингіт, риніт), у поодиноких випадках — з летальним наслідком; застуда; синуси; тяжкі інфекції; назофарингіт; вірусні інфекції; катетер-асоційована інфекція; грибкова інфекція; оперізувальний герпес; інфекції у місці ін'єкції; септичний шок; пневмонія; перитоніт; сепсис.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи):* метастази (можуть проявлятися симптомами болю), некроз пухлини.

*З боку системи крові:* мієлосупресія, тяжка нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, тяжка лейкопенія, кровотечі, лімфопенія, нейтропенічна гарячка, тяжка анемія, фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

*З боку імунної системи:* незначні реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипання), реакції гіперчутливості уповільненого типу; серйозні реакції гіперчутливості, що вимагають вживання терапевтичних заходів (артеріальна гіпотензія, ангіоневротичний набряк, респіраторний дистрес, генералізована кропив'янка, озноб, біль у спині, біль у грудях, тахікардія, абдомінальний біль, біль у кінцівках, профузне потовиділення, артеріальна гіпертензія); анафілактичні реакції; анафілактичний шок (включаючи реакції гіперчутливості з летальним наслідком).

*З боку метаболізму:* анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія, втрата/збільшення маси тіла, гіпофосфатемія, затримка рідини, гіпоальбумінемія, полідипсія, гіперглікемія, гіпокальціємія, гіпоглікемія, гіпонатріємія, синдром лізису пухлини.

*З боку психіки:* безсоння, депресія, тривожність, занепокоєння, сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* нейротоксичні ефекти (переважно периферична нейропатія), парестезія, сонливість, депресія, тяжка нейропатія (переважно периферична нейропатія), нервозність, безсоння, порушення мислення, гіпокінезія, порушення ходи, гіпестезія, спотворення смаку, сенсорні порушення, сонливість, моторна нейропатія (що виявляється у помірно вираженій слабкості дистальних м'язів), полінейропатія, арефлексія, дискінезія, гіпорerefлексія, невралгія, втрата чутливості, поступальне запаморочення, невропатичний біль, тремор, 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:* підвищена сльозоточивість, випадання волосся брів або вій; сухий кератокон'юнктивіт; сухість очей; послаблення зору; дефект поля зору; подразнення очей; біль в очах; зниження гостроти зору; кон'юнктивіт; свербіж очей; кератит; ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома), особливо у пацієнтів, які одержували дози вище рекомендованих; макулярний набряк; фотопсія; плаваючі помутніння у склистому тілі.

*З боку органів слуху:* біль у вухах, ототоксичні ураження, втрата слуху, шум у вухах, вертиго.

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія, тахікардія, підвищене серцебиття, непритомність, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, атріовентрикулярна блокада і непритомність, кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія у поєднанні з бігемінією, аритмія, екстрасистоля, серцева недостатність, зупинка серця, дисфункція лівого шлуночка, фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія, артеріальна гіпотензія, вазодилатація (припливи), лімфедема, артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт, холодні кінцівки, ортостатична гіпотензія, шок, флебіти.

*З боку дихальної системи:* носова кровотеча, біль у ділянці глотки-стравоходу, риніт, ринорея, продуктивний кашель, задишка напруги, закладеність пазух, зниження дихальних шумів, алергічний риніт, охриплість голосу, закладеність носа, сухість слизової оболонки носа, свистяче дихання, легенева емболія, тромбоемболія легеневої артерії, інтерстиціальна пневмонія, дихальна недостатність, емболія легеневої артерії, фіброз легенів, інтерстиціальний пневмоніт, задишка, плевральний випіт, кашель, легенева гіпертензія.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок, стоматит, біль у животі, біль у верхній частині живота, біль внизу живота, сухість у роті, виразки у роті, мелена, диспепсія, здуття живота, диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, оральна гіпестезія, дисфагія, метеоризм, глосалгія, сухість у роті, біль у яснах, рідкі випорожнення, біль у порожнині рота, ректальна кровотеча, обструкція кишечника, перфорація кишечника, ішемічний коліт, гострий панкреатит, мезентеріальний тромбоз, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, асцити, нейтропенічний коліт, гіпогідратація.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатомегалія, некроз печінки, печінкова енцефалопатія (зафіксовано випадки з летальним наслідком).

*З боку шкіри:* алопеція; транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри; сухість шкіри; акне;

зміна кольору нігтів; болючість нігтьового ложе; болючість шкіри; реакції фоточутливості; порушення пігментації; захворювання шкіри; підвищена

пітливість; оніхомадезис; генералізовані висипання; дерматит; надмірне нічне потовиділення; вітиліго; гіпотрихоз; відчуття дискомфорту, пов'язане з нігтями; макулопапульозні висипання; пошкодження шкіри; набряклість обличчя; свербіж; висипання; еритема; набряк; синдром Стівенса-Джонсона; епідермальний некроліз; мультиформна еритема; ексфоліативний дерматит; кропив'янка; оніхолісис (пацієнтам, які одержують паклітаксел, необхідно носити одяг з довгими рукавами і довгі штани для захисту від сонця рук і ніг), фолікуліт; склеродермія.

*З боку кістково-м'язової системи:* артралгія, міалгія, біль у кінцівках, біль у кістках, судоми в ногах, міастенія, біль у спині, біль у грудній клітці, вітиліго, м'язова слабкість, біль у шиї, у паху, спазми м'язів, кістково-м'язовий біль, дискомфорт у кінцівках, системний червоний вовчак.

*З боку сечовидільної системи:* дизурія, часте сечовипускання, гематурія, ніктурія, поліурія, нетримання сечі, ниркова недостатність.

*З боку репродуктивної системи:* біль у грудях.

*Загальні розлади та порушення у місці введення:* стомлюваність; гіпертермія; астенія, біль; набряк, включаючи периферичний набряк та набряк обличчя; реакції у місці ін'єкцій (включаючи локалізований набряк, біль, еритему, індурацію, слабкість, втрату кольору та набряк шкіри; випадкова екстравазація може спричинити целюліт, фіброз шкіри і некроз шкіри); запалення слизової оболонки; озноб; зниження працездатності; біль у грудях; грипоподібні захворювання; загальне нездужання; загальмованість; гіперпірексія; дискомфорт у грудній клітці; порушення ходи; припухлість; астенія; підвищення температури тіла; дегідратація; набряк; нездужання; екстравазація.

*Лабораторні показники:* значне підвищення рівнів ферментів печінки – АСТ, аланінамінотрансфераів (АЛТ) і лужної фосфатази; зниження маси тіла, зниження гематокриту, зменшення кількості еритроцитів, підвищення температури тіла, збільшення гама-глутамілтрансферази, значне підвищення рівня білірубину, значне підвищення артеріального тиску, збільшення маси тіла, значне підвищення лактатдегідрогенази крові, значне підвищення глюкози крові, значне підвищення фосфору крові, зниження калію крові, підвищення рівня креатиніну крові.

*Травми, отруєння та ускладнення процедур:* гематома, місцева запальна реакція у раніше опроміненій ділянці тіла, радіаційний пневмоніт.

*Побічні реакції при комбінованій хіміотерапії.*

При комбінованій терапії паклітакселом і цисплатином частота і тяжкість нейротоксичних ефектів, переважно периферичної нейропатії, були більшими при введенні паклітакселу у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій (нейротоксичні ефекти

були відзначені у 85 % пацієнтів, у 15 % – тяжкі), ніж при введенні паклітакселу у дозі 135 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 24-годинних внутрішньовенних інфузій (нейротоксичні ефекти були відзначені у 25 % пацієнтів, у 3 % – тяжкі).

У хворих на рак яєчників, які одержували хімотерапію першої лінії паклітакселом шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином, частота і тяжкість нейротоксичних ефектів, артралгії/міалгії і реакцій гіперчутливості були більшими, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. Частота і тяжкість мієлосупресії були нижчі у групі, яка одержувала паклітаксел шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином, порівняно з групою, яка одержувала циклофосфамід у поєднанні з цисплатином.

При хімотерапії першої лінії метастатичного раку молочної залози частота і тяжкість нейтропенії, анемії, периферичної нейропатії, артралгії/міалгії, астенії, пропасниці та діареї були вище при введенні паклітакселу у дозі 220 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину у дозі 50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла порівняно зі стандартною терапією 5-фторурацилом (500 мг/м<sup>2</sup>), доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>) і циклофосфамідом (500 мг/м<sup>2</sup>) (схема FAC). Частота і тяжкість нудоти і блювання при терапії паклітакселом (220 мг/м<sup>2</sup>) і доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>) були меншими, ніж при лікуванні за схемою FAC. Частково це може пояснюватися застосуванням кортикостероїдів.

При хімотерапії першої лінії паклітакселом шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з трастузумабом частота перелічених нижче небажаних ефектів (незалежно від їх причинного зв'язку з терапією паклітакселом або трастузумабом) у хворих на метастатичний рак молочної залози була вищою, ніж при монотерапії паклітакселом: серцева недостатність, інфекції, озноб, гарячка, кашель, висипання, артралгія, тахікардія, діарея, артеріальна гіпертензія, носові кровотечі, вугри, простий герпес, випадкові травми, безсоння, риніт, синусит, реакції у місці ін'єкції. Розбіжності у частоті деяких небажаних ефектів можуть пояснюватися більшою кількістю і тривалістю курсів лікування паклітакселом та трастузумабом порівняно з монотерапією паклітакселом. Частота серйозних побічних ефектів при комбінованій хімотерапії паклітакселом і трастузумабом і монотерапії паклітакселом була порівнянною.

Порушення скорочувальної здатності серця (зниження фракції викиду лівого шлуночка більш ніж на 20 %) спостерігалися у хворих на метастатичний рак молочної залози, які одержували доксорубіцин у поєднанні з паклітакселом, та у хворих, які одержували стандартну терапію 5-фторурацилом, доксорубіцином і циклофосфамідом (схема FAC). Частота розвитку застійної серцевої недостатності становила < 1 % як при лікуванні паклітакселом у поєднанні з доксорубіцином, так і при стандартній терапії за схемою FAC. У разі комбінованої хімотерапії



трастузумабом і паклітакселом частота і тяжкість порушень функції серця у хворих, які раніше одержували антрацикліни, були вищими, ніж при монотерапії паклітакселом (серцева недостатність I-II функціонального класу за класифікацією NYHA у 10 % пацієнтів порівняно з 0 %, серцева недостатність III-IV функціонального класу у 2 % пацієнтів порівняно з 1 %). У поодиноких випадках ці порушення асоціювалися з летальним наслідком. В усіх випадках, окрім згаданих поодиноких випадків з летальним наслідком, пацієнти відповідали на адекватну терапію.

*Побічні ефекти у хворих на СНІД із саркомою Капоші.*

За винятком побічних ефектів з боку системи кровотворення і печінки, частота і тяжкість небажаних ефектів у пацієнтів із саркомою Капоші і у хворих з іншими солідними пухлинами, які одержували монотерапію паклітакселом, були порівнянними.

Пригнічення функції кісткового мозку було головним дозозлімітуючим токсичним ефектом. Найбільш істотним проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Під час першого курсу терапії спостерігалася тяжка нейтропенія ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ). За весь період лікування була відзначена тяжка нейтропенія. Тривалість нейтропенії становила більше 7 діб у 41 % хворих і 30-35 діб – у 8 % хворих. В усіх пацієнтів, які перебували під наглядом, гематологічні показники нормалізувалися протягом 35 діб. Частота нейтропенії IV ступеня тяжкості тривалістю більше 7 діб становила 22 %.

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

Тромбоцитопенія спостерігалася у 50 % пацієнтів, а тяжка тромбоцитопенія ( $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) – у 9 %. Лише у 14 % хворих кількість тромбоцитів знижувалася нижче рівня  $75 \times 10^9/\text{л}$  щонайменше 1 раз у процесі лікування. Епізоди кровотеч, пов'язані з терапією паклітакселом, були відзначені менш ніж у 3 % пацієнтів, але вони були локалізовані.

Анемія ( $\text{Hb} < 11 \text{ г/дл}$ ) була відзначена у 61 % пацієнтів, а тяжка анемія ( $\text{Hb} < 8 \text{ г/дл}$ ) – у 10 %. Трансфузій еритроцитарної маси потребував 21 % пацієнтів.

Підвищення рівнів білірубіну, лужної фосфатази і АСТ було відзначено у пацієнтів з нормальними початковими показниками функції печінки (більше половини цих пацієнтів одержували інгібітори протеази). Значне підвищення зазначених показників спостерігалася в 1 % випадків.

**Термін придатності.** 36 місяців.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

По 5 мл (30 мг), 16,7 мл (100 мг), 25 мл (150 мг) або 50 мл (300 мг) у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Хаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ.

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

Пфаффенрідер Штрассе 5, Вольфратсхаузен, Баварія, 82515, Німеччина