

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.05.2016 № 436
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15145/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.03.2020 № 673

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Паклітаксел Амакса
Paclitaxel Amaxa

Склад:

діюча речовина: паклітаксел;

1 мл концентрату містить 6 мг паклітакселу;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Паклітаксел є антимітогеном, що стимулює складання мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує мікротрубочки шляхом пригнічення деполімеризації. Ця стабільність спричинює гальмування нормального процесу динамічної реорганізації мережі мікротрубочок, що є важливими для клітинного циклу на етапі мітозу та інтерфази. Крім того, паклітаксел індукуює утворення аномальних структур або жмутів мікротрубочок протягом клітинного циклу, а також множинних астросфер з мікротрубочок під час мітозу.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення препарату спостерігається двофазне зниження концентрації паклітакселу у плазмі крові.

Фармакокінетику паклітакселу вивчали при внутрішньовенному введенні препарату протягом 3 і 24 годин у дозах 135 мг/м² і 175 мг/м² поверхні тіла. Середня тривалість періоду напіввиведення у термінальній фазі становить від 3 до 52,7 години, а середній загальний кліренс з організму – від 11,6 до 24,0 л/год·м². Ймовірно, загальний кліренс паклітакселу з організму знижується при підвищенні його концентрації у плазмі крові. Середній рівноважний об'єм розподілу паклітакселу становив від 198 до 688 л/м², що свідчить про широкий екстравакулярний розподіл та/або зв'язування з тканинами. При інфузіях тривалістю 3 години фармакокінетика паклітакселу мала нелінійний характер. При збільшенні доз на 30 % (від 135 мг/м² до 175 мг/м² поверхні тіла) максимальна концентрація у плазмі крові C_{max} і площа під фармакокінетичною кривою AUC_{→∞} збільшилися на 75 % і 81 % відповідно.

Після введення паклітакселу у дозі 100 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій середній показник C_{max} у 19 хворих із саркомою Капоші становив

1530 нг/мл (діапазон 761–2860 нг/мл), середня площа під фармакокінетичною кривою – 5619 нг·год/мл (діапазон 2609–9428 нг·год/мл), кліренс – 20,6 л/год·м² (діапазон 11–38 л/год·м²), об'єм розподілу – 291 л/м² (діапазон 121–638 л/м²), а період напіввиведення у термінальній фазі – 23,7 год (діапазон 12–33 год).

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

Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що 89–98 % паклітакселу зв'язується з білками плазми крові людини. Присутність циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенгідраміну не впливає на зв'язування паклітакселу з білками.

Метаболізм паклітакселу в організмі людини остаточно не досліджений. Із сечею в незміненому вигляді виводиться від 1,3 % до 12,6 % введеної дози, що свідчить про інтенсивний ненирковий кліренс. Ймовірно, паклітаксел метаболізується переважно у печінці за участю ізоферментів системи цитохрому Р450 і виводиться через жовч. Після введення паклітакселу, поміченого радіоактивним ізотопом, у середньому 26 %, 2 % і 6 % радіоактивності було екскретовано з калом відповідно у вигляді 6 α -гідроксипаклітакселу, 3'-р-гідроксипаклітакселу і 6 α -3'-р-дигідроксипаклітакселу. Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується відповідно ізоферментами СYP2C8, СYP3A4 і разом СYP2C8+СYP3A4. Вплив порушень функцій нирок і печінки на фармакокінетику паклітакселу при тригодинних інфузіях формально не вивчався. Фармакокінетичні показники у одного пацієнта, який потребував гемодіалізу і лікувався паклітакселом у дозі 135 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних інфузій, не відрізнялися від показників у хворих без порушень функції нирок.

При комбінованому застосуванні паклітакселу і доксорубіцину було відзначено збільшення тривалості розподілу та елімінації доксорубіцину і його метаболітів. При введенні паклітакселу відразу після доксорубіцину показники загальної експозиції доксорубіцину у плазмі крові були на 30 % вищі, ніж при введенні паклітакселу через 24 години після доксорубіцину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак яєчників:

– як препарат першої лінії для лікування раку яєчників, а також у комбінації з цисплатином при поширеній формі раку яєчників або при залишкових пухлинах розміром більше 1 см після лапаротомії;

– як препарат другої лінії для лікування метастатичного раку яєчників, якщо стандартна терапія препаратами платини виявилася неефективною.

Рак молочної залози:

– як ад'ювантне лікування пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами;

– первинне лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози, як монотерапія або у комбінації з антрациклінами чи трастузумабом, у разі виявленої імуногістохімічним методом надексперсії онкопротеїну HER-2 (3+) або при наявності протипоказань до терапії антрациклінами;

– монотерапія метастатичного раку молочної залози після неефективної стандартної терапії.

Прогресуючий недрібноклітинний рак легенів:

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

Саркома Капоші (СК) у хворих на СНІД:

– у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до паклітакселу або до інших компонентів препарату (особливо до олії рицинової поліетоксильованої).
- Нейтропенія (початкова кількість нейтрофілів < 1,5×10⁹/л, у разі саркоми Капоші у хворих на СНІД – кількість нейтрофілів < 1×10⁹/л), тромбоцитопенія (< 100×10⁹/л).
- Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.

- Тяжкі порушення функції печінки.
- Період вагітності та годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

При роботі з цим лікарським засобом, як і при роботі з усіма іншими протипухлинними препаратами, необхідно бути обережними. Готувати розчини слід спеціально підготовленому персоналу у спеціально призначеному для цього приміщенні з дотриманням асептичних умов. Необхідно користуватися відповідними захисними рукавичками та уникати контакту препарату із шкірою та слизовими оболонками. У разі попадання на шкіру місце ураження слід промити водою з милом. Після місцевого контакту спостерігались відчуття поколювання, печіння та почервоніння.

У разі потрапляння розчину препарату Паклітаксел Амакса на слизові оболонки їх слід негайно ретельно промити водою. Після вдихання препарату спостерігались задишка, біль у грудях, печіння в горлі та нудота.

При зберіганні запечатаних флаконів охолодженими може випадати осад, який розчиняється при легкому збовтуванні або при досягненні кімнатної температури. Це не впливає на якість лікарського засобу. Якщо розчин залишається мутним або спостерігається нерозчинний преципітат, флакон слід забракувати та не використовувати.

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

Підготовка розчину для інфузії.

Перед інфузією Паклітаксел Амакса слід розвести в асептичних умовах. Паклітаксел розводять 0,9 % ізотонічним розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози чи 5 % розчином глюкози/0,9 % розчином натрію хлориду або у розчині Рінгера плюс 5 % розчин глюкози до концентрації від 0,3 до 1,2 мг/мл.

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

Після підготовки розчин може бути мутним. Це зумовлене наявністю розчинника в концентраті. Не слід застосовувати фільтрацію для усунення мутності. Інфузію препаратом Паклітаксел Амакса слід проводити через лінійний фільтр із мікропористою мембраною з діаметром пор не більше 0,22 мкм.

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

Щоб мінімізувати ризик впливу на пацієнта ДЕГФ (ди(2-етилгексил)фталату), який може вилугуватися з ПВХ пакетів, ліній або інших медичних інструментів, розведені розчини паклітакселу слід зберігати тільки у флаконах (скляних, поліпропіленових) або у пластикових контейнерах (поліпропілен, поліолефін), які не містять полівінілхлорид, і застосовувати через лінії для інфузій на поліетиленовій основі. Використання фільтрів (наприклад, Ivex-2R®), які мають короткий вихідний або вхідний ПВХ впуск або випуск, не призвело до значного вилугування ДЕГФ.

Утилізація.

Невикористаний препарат та всі предмети, що були задіяні в підготовці і застосуванні розчинів для інфузії або які іншим чином контактували з паклітакселом, слід утилізувати відповідно до національних/місцевих настанов щодо утилізації хіміотерапевтичних агентів.

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, збільшується ризик ураження нирок, як це спостерігалось при монотерапії цисплатином в онкогінекології.

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

Метаболізм паклітакселу каталізується, зокрема, ізоферментами CYP2C8 і CYP3A4 цитохрому P450. Таким чином, за відсутності фармакокінетичного дослідження взаємодії слід дотримуватися обережності при введенні паклітакселу супутньо 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 через збільшення експозиції. Застосування паклітакселу одночасно з відомими індукторами CYP2C8 або CYP3A4 (наприклад, рифампіцином, карбамазепіном, фенітоїном, ефавірензом, невірапіном) не рекомендується через зниження ефективності паклітакселу внаслідок застосування менших кількостей паклітакселу.

Дослідження застосування паклітакселу у хворих на саркому Капоші (СК), які одержували численні 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.

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

Перед застосуванням паклітакселу хворим повинна проводитися премедикація кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і антагоністами H₂-рецепторів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо паклітаксел застосовують у комбінації з цисплатином, спершу слід вводити паклітаксел, а потім цисплатин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тяжкі реакції гіперчутливості.

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

Пригнічення функції кісткового мозку.

Пригнічення функції кісткового мозку (головним чином нейтропенія) є токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату. Під час лікування препаратом необхідно часто визначати вміст формених елементів крові. Хворим не слід знову призначати препарат до відновлення вмісту нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ для пацієнтів із саркомою Капоші), а вміст тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ для пацієнтів із саркомою Капоші). У клінічному дослідженні саркоми Капоші більшість пацієнтів отримували гранулоцитарний колоніє-стимулювальний фактор (ГКСФ).

Тяжкі порушення провідності серця.

Тяжкі порушення провідності серця при монотерапії паклітакселом спостерігалися рідко. У разі значних порушень провідності призначається відповідне лікування, а під час наступних введень паклітакселу проводиться безперервний моніторинг роботи серцевої системи. В усіх інших пацієнтів рекомендується часто контролювати головні показники стану організму, особливо у першу годину введення паклітакселу. Під час введення паклітакселу можливий розвиток артеріальної гіпотензії/гіпертензії і брадикардії, які зазвичай є безсимптомними і не вимагають вжиття терапевтичних заходів. Тяжкі серцево-судинні порушення частіше спостерігаються у пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, ніж у хворих на рак молочної залози або яєчників. Під час клінічних досліджень був відзначений один випадок розвитку серцевої недостатності після терапії паклітакселом у пацієнта із саркомою Капоші, хворого на СНІД.

У разі застосування паклітакселу разом із доксорубіцином або трастузумабом для первинної хіміотерапії метастатичного раку молочної залози необхідно приділяти увагу контролю функції серця. Хворим, яким показана така комбінована терапія, перед початком лікування слід проходити ретельне кардіологічне обстеження, що включає ЕКГ і ЕхоКГ-дослідження, а також MUGA-сканування. У процесі лікування необхідно регулярно контролювати функцію серця (наприклад, кожні 3 місяці). Такий моніторинг дозволяє вчасно виявляти розвиток порушень функції серця. Приймаючи рішення про частоту контролю функції шлуночків, необхідно враховувати кумулятивну дозу антрациклінів (у мг/м² поверхні тіла). Якщо результати дослідження свідчать про порушення функції серця, навіть безсимптомні, необхідно ретельно зважувати потенційну користь від продовження лікування і можливий ризик ушкодження серця, інколи необоротного. У разі продовження комбінованої хіміотерапії необхідно частіше контролювати функцію серця (кожні 1–2 курси).

Периферична нейропатія.

Хоча периферична нейропатія є частим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом, її тяжкі форми спостерігаються рідко. У тяжких випадках рекомендується знижувати на 20 % всі наступні дози паклітакселу (хворим на саркому Капоші – на 25 %).

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

Тяжкі порушення функції печінки.

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

При введенні паклітакселу шляхом тригодинних інфузій не спостерігається посилення токсичних ефектів у пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки. Однак при більш тривалому введенні паклітакселу у хворих з помірними або тяжкими порушеннями функції печінки може спостерігатися більш виражена мієлосупресія. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел. За пацієнтом слід ретельно спостерігати 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.

Етанол.

Оскільки паклітаксел містить етанол (50,17 % спирту за об'ємом), слід враховувати його можливий вплив на центральну нервову систему, а також інші ефекти. Застосування препарату може бути шкідливим для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Цю інформацію необхідно враховувати при застосуванні лікарського засобу дітям та пацієнтам з підвищеним ризиком, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією. Наявна кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може змінити дію інших препаратів.

Внутрішньоартеріальне застосування.

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

Псевдомембранозний коліт.

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

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

Тяжкий мукозит.

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

Інтерстиціальний пневмоніт.

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

Комбіноване застосування з іншими антинеопластичними препаратами.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

Встановлено, що паклітаксел знижує фертильність у щурів. Пацієнтам чоловічої статі необхідно порадити заморожування сперми до початку лікування паклітакселом через ризик безпліддя.

Вагітність

Показано, що паклітаксел виявляє ембріотоксичність в експериментах на кроликах і зменшує фертильність щурів.

На сьогоднішній день не зареєстровано повідомлень щодо застосування паклітакселу вагітним жінкам. Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, паклітаксел представляє потенційний ризик для плода. Тому паклітаксел протипоказаний під час вагітності, за винятком нагальної потреби. Жінкам репродуктивного віку рекомендується не планувати вагітність в ході лікування паклітакселом і негайно інформувати лікаря, якщо вагітність все ж таки настала.

Жінки та чоловіки репродуктивного віку та їхні партнери повинні користуватись засобами контрацепції впродовж щонайменше 6 місяців після застосування паклітакселу.

Період годування груддю

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

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

Паклітаксел містить спирт, тому здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами може бути знижена через вміст алкоголю у лікарському засобі.

Спосіб застосування та дози.

Концентрат для приготування розчину для інфузій слід розвести перед застосуванням та вводити внутрішньовенно. До початку лікування паклітакселом усі пацієнти повинні отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H₂-рецепторів, наприклад за схемою, наведеною в таблиці 1.

Таблиця 1

Препарат	Доза	Час прийому до паклітакселу
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.

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

Рак яєчників.

Як препарат першої лінії. Рекомендується комбінована схема лікування.

Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози паклітакселу:

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

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

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

Рак молочної залози.

Ад'ювантна хімотерапія при раку молочної залози.

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

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

При застосуванні у комбінації з трастузумабом рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м^2 – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години. Інтервал між курсами – 3 тижні. Інфузію паклітакселу можна розпочинати через добу після введення першої дози трастузумабу або одразу після введення наступних доз трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу переносилась добре.

Як препарат другої лінії. Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м^2 – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години. Інтервал між курсами – 3 тижні.

Лікування недрібноклітинного раку легенів.

Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м^2 – вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі 80 мг/м^2 . Інтервал між курсами – 3 тижні.

Лікування саркоми Капоші у хворих на СНІД.

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

Наступні дози паклітакселу слід коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнта.

Повторні введення можливі лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ для хворих на саркому Капоші), а тромбоцитів – до рівня $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ для хворих на саркому Капоші). Хворим, у яких спостерігалася тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів була нижчою за $0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом 7 днів і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози слід зменшувати на 20 % (для хворих на саркому Капоші – на 25 %).

Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки.

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

Лікування пацієнтів з порушеннями функції нирок.

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

Діти.

Безпека та ефективність застосування паклітакселу дітям не встановлені. Не рекомендується для застосування цієї категорії пацієнтів.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

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

Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом є пригнічення функції кісткового мозку. Тяжка нейтропенія ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалася у 28 % пацієнтів, але випадків гарячки не зареєстровано. Тільки в 1 % пацієнтів спостерігалася тяжка нейтропенія протягом ≥ 7 днів. Тромбоцитопенія спостерігалася в 11 % пацієнтів. У 3 % пацієнтів рівень 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.

Повідомляли про синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), часто – поєднані зі сепсисом або поліорганною недостатністю.

Нейротоксичність, в основному периферична нейропатія, ймовірно, виникає часто і є більш тяжким побічним ефектом, що розвивається при інфузії 175 мг/м^2 паклітакселу протягом 3 годин (у 85 % випадків – нейротоксичність, у 15 % випадків – тяжка), ніж при інфузії 135 мг/м^2 паклітакселу протягом 24 годин (у 25 % випадків – периферична нейропатія, у 3 % – тяжка) у комбінації паклітакселу з цисплатином. Периферична нейропатія може розвинутиися після першого ж курсу лікування і посилюватися після наступних введень паклітакселу. Іноді вона є причиною відміни терапії паклітакселом. Сенсорна симптоматика послаблюється або зникає через кілька місяців після припинення лікування паклітакселом. Наявна нейропатія, яка виникла внаслідок попередньої терапії, не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

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

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

У місцях ін'єкцій може спостерігатися локальний набряк, біль, еритема та індурація. Випадкова екстравазація може спричинити целюліт. Є поодинокі повідомлення про лущення та/або відшарування шкіри, пов'язані з екстравазацією. Також може змінюватися колір шкіри. Зареєстровані окремі повідомлення про шкірні реакції, так звані місцеві запальні реакції в ділянці попередньої екстравазації після введення паклітакселу в іншому місці. Дотепер не існує специфічного лікування реакцій екстравазації.

Нижче наведений перелік побічних реакцій, що виникали у пацієнтів при монотерапії паклітакселом шляхом тригодинних інфузій (286 пацієнтів, яких лікували паклітакселом, та 812 пацієнтів, яких лікували в інших клінічних дослідженнях), та побічних реакцій, про які повідомлялося у постмаркетинговому дослідженні (позначені).*

Частота побічних явищ визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Інфекції та інвазії.

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

Часто: застуда.

Нечасто: тяжкі інфекції, септичний шок.

Рідко: пневмонія*, перитоніт*, сепсис*.

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часто: мієлосупресія, тяжка нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, тяжка лейкопенія, кровотечі.

Часто: нейтропенічна гарячка.

Нечасто: тяжка анемія.

Рідко: фебрильна нейтропенія*.

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

Частота невідома: дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром).

Розлади з боку імунної системи.

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

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

Рідко: анафілактичні реакції*.

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

Розлади з боку обміну речовин, метаболізму.

Дуже рідко: анорексія*.

Нечасті: втрата та збільшення ваги.

Частота невідома: синдром лізису пухлини*.

Психіатричні розлади.

Дуже рідко: стан сплутаності свідомості*.

Розлади з боку нервової системи.

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

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

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

Дуже рідко: вегетативна нейропатія (що призводить до паралітичної непрохідності кишечника та ортостатичної гіпотензії)*, великі епілептичні напади*, конвульсії*, енцефалопатія*, запаморочення*, головний біль*, атаксія*.

Розлади з боку органів зору.

Нечасто: сухість очей, послаблення зору, дефект поля зору.

Дуже рідко: ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома)*, особливо у пацієнтів, які одержували дози вище рекомендованих.

Частота невідома: макулярний набряк*, фотоопсія*, плаваюче помутніння склистого тіла*.

Розлади з боку органів слуху і лабіринту.

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

Розлади з боку серцевої системи.

Часто: брадикардія, тахікардія, підвищене серцебиття, непритомність.

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

Рідко: серцева недостатність.

Дуже рідко: фібриляція передсердь*, надшлуночкова тахікардія*.

Розлади з боку судинної системи.

Дуже часто: артеріальна гіпотензія.

Часто: вазодилатація (припливи);

Нечасто: тромбоз, артеріальна гіпертензія, тромбофлебіт.

Дуже рідко: шок*.

Частота невідома: флебіти.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Часто: диспное, носова кровотеча.

Рідко: дихальна недостатність*, емболія легеневої артерії*, фіброз легенів*, інтерстиціальний пневмоніт*, задишка, плевральний випіт*.

Дуже рідко: кашель*, легенева гіпертензія*.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок, стоматит, біль у животі.

Часто: сухість у роті, виразки у роті, мелена, диспепсія.

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

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

Розлади з боку гепатобіліарної системи.

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

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: алопеція.

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

Нечасто: зміни кольору шкіри.

Рідко: свербіж*, висипи*, еритема*, набряк*.

Дуже рідко: синдром Стівенса–Джонсона*, епідермальний некроліз*, мультиформна еритема*, ексфолюативний дерматит*, кропив'янка*, оніхолізіс* (пацієнтам, які одержують паклітаксел, необхідно носити одяг з довгими рукавами і довгі штани для захисту від сонця рук і ніг), фолікуліт*.

Частота невідома: склеродерма*.

Розлади з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.

Дуже часто: артралгія, міалгія.

Часто: біль у кістках, судоми в ногах, міастенія, біль у спині.

Частота невідома: системний червоний вовчак*.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи.

Часто: дизурія.

Рідко: ниркова недостатність.

Загальні розлади та порушення у місці введення.

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

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

Рідко: підвищення температури тіла*, дегідратація*, астения*, набряк*, нездужання*.

Лабораторні показники.

Часто: значне підвищення рівнів ферментів печінки (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланін амінотрансфераза (АЛТ) і лужної фосфатази).

Нечасто: значне підвищення рівня білірубину.

Рідко: підвищення рівня креатиніну крові*.

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

Комбінована терапія.

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

При хіміотерапії першої лінії метастатичного раку молочної залози частота і тяжкість нейтропенії, анемії, периферичної нейропатії, артралгії/міалгії, астенії, гарячки та діареї були вищими при введенні паклітакселу у дозі 220 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину у дозі 50 мг/м² поверхні тіла порівняно зі стандартною терапією 5-фторурацилом (500 мг/м²), доксорубіцином (50 мг/м²) і циклофосфамідом (500 мг/м²) (схема FАС). Частота і тяжкість нудоти і блювання при терапії паклітакселом (220 мг/м²) і доксорубіцином (50 мг/м²) були нижчими, ніж при лікуванні за схемою FАС. Частково це можна пояснити застосуванням кортикостероїдів.

При хіміотерапії першої лінії паклітакселом шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з трастузумабом частота зазначених нижче небажаних ефектів (незалежно від їхнього причинного зв'язку з терапією паклітакселом або трастузумабом) у хворих на метастатичний рак молочної залози була вищою, ніж при монотерапії паклітакселом: серцева недостатність (8 % проти 1 %), інфекція (46 % проти 27 %), озноб (42 % проти 4 %), гарячка (47 % проти 23 %), кашель (42 % проти 22 %), висипи (39 % проти 18 %), артралгія (37 % проти 21 %), тахікардія (12 % проти 4 %), діарея (45 % проти 30 %), артеріальна гіпертензія (11 % проти 3 %), носова кровотеча (18 % проти 4 %), акне (11 % проти 3 %), простий герпес (12 % проти 3 %), випадкова травма (13 % проти 3 %), безсоння (25 % проти 13 %), риніт (22 % проти 5 %), синусит (21 % проти 7 %) і реакції в місці ін'єкції (7 % проти 1 %). Деякі із вказаних відмінностей частоти можуть бути віднесені до більшої кількості і тривалості курсів лікування комбінацією паклітаксел/трастузумаб порівняно з монотерапією паклітакселом. Зареєстровані повідомлення про тяжкі побічні ефекти при застосуванні подібних схем лікування паклітакселом/трастузумабом і при монотерапії паклітакселом.

Порушення скорочувальної здатності серця (зниження фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 20 %) спостерігалися у 15 % хворих на метастатичний рак молочної залози, які одержували доксорубіцин у поєднанні з паклітакселом, і у 10 % хворих, які одержували стандартну терапію 5-фторурацилом, доксорубіцином і циклофосфамідом (схема FАС). Частота розвитку застійної серцевої недостатності становила < 1 % як при лікуванні паклітакселом, так і паклітакселом у поєднанні з доксорубіцином, а також при стандартній терапії за схемою FАС. У разі комбінованої хіміотерапії трастузумабом і паклітакселом частота і тяжкість порушень функції серця у хворих, які раніше одержували антрацикліни, були вищими, ніж при монотерапії паклітакселом (NYHA клас I/II 10 % проти 0 %; NYHA клас III/IV 2 % проти 1 %) і летальні наслідки спостерігалися рідко. Усі пацієнти реагували на відповідне лікування, за винятком згаданих рідких випадків. Зареєстровані повідомлення про випадки радіаційного пневмоніту в пацієнтів, які одержували супутню променеви терапію.

Пов'язана зі СНІДом саркома Капоші.

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

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.

Пригнічення функції кісткового мозку було головним токсичним ефектом, що обмежує дозу. Найбільш істотним проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Під час першого курсу терапії тяжка нейтропенія ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалась у 20 % пацієнтів. За весь період лікування тяжка нейтропенія спостерігалась у 39 % хворих. Тривалість нейтропенії становила > 7 діб у 41 % хворих і 30-35 діб у 8 % хворих. В усіх пацієнтів, які перебували під наглядом, нейтропенія зникала протягом 35 діб. Частота нейтропенії IV ступеня тяжкості тривалістю ≥ 7 діб становила 22 %.

Нейтропенічна лихоманка, пов'язана з лікуванням паклітакселом, була відзначена у 14 % пацієнтів і під час 1,3 % курсів терапії. В процесі лікування паклітакселом було відзначено 3 випадки розвитку сепсису (2,8 %), пов'язані з лікарським засобом, які мали летальний наслідок. Тромбоцитопенія спостерігалась у 50 % пацієнтів, а тяжка тромбоцитопенія ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) – у 9 % випадків. Лише у 14 % хворих щонайменше 1 раз у процесі лікування кількість тромбоцитів знижувалась нижче рівня $75 \times 10^9/\text{л}$. Епізоди кровотеч, пов'язані з терапією паклітакселом, були відзначені менш ніж у 3 % пацієнтів, але кровотечі були локалізовані.

Анемія ($\text{Hb} < 11$ г/дл) спостерігалась у 61 % пацієнтів, а тяжка анемія ($\text{Hb} < 8$ г/дл) – в 10 %. Трансфузія еритроцитарної маси потребувалася у 21 % пацієнтів.

Виявлено 128 випадків дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), 31 з яких пов'язані з часом. Крім того, було повідомлено про 47 випадків з летальним наслідком через дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

Гепатобіліарні порушення.

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

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини.

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

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

Термін придатності. 3 роки.

Після відкриття флакона: з мікробіологічної, хімічної і фізичної точки зору, цей продукт може зберігатися протягом 28 днів при температурі не вище 25 °С. Споживач несе відповідальність за тривалість зберігання та умови зберігання препарату після відкриття флакона.

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

Не слід зберігати розбавлені розчини в холодильнику.

З мікробіологічної точки зору, розбавлений розчин необхідно використати негайно.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АкВіда ГмбХ / AqVida GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Заявник.

Амакса ЛТД / Амаха LTD.

Місцезнаходження заявника.

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

Дата останнього перегляду.

18.03.2020