

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**НЕОТАКСЕЛ**  
**(NEOTAXL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* паклітаксел;

1 мл розчину містить паклітакселу 6 мг;

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

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* безбарвний або блідо-жовтий розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Таксани.

Код АТХ L01C D01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Паклітаксел є антимітогеном рослинного походження, що діє на мікротрубочковий апарат клітини. Він стимулює утворення мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує їх, запобігаючи деполімеризації. Унаслідок цього порушується структура і функціонування мережі мікротрубочок, що важливо для життєвих функцій клітини (мітоз). Окрім того, паклітаксел індукує утворення аномальних структур або «зв'язок» мікротрубочок протягом клітинного циклу, а також множинних «зірок» з мікротрубочок під час мітозу.

*Фармакокінетика.*

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

Фармакокінетика паклітакселу вивчалася після введення препарату у дозах 135 мг/м<sup>2</sup> і 175 мг/м<sup>2</sup> протягом 3 і 24 годин. Середня тривалість періоду напіввиведення під час термінальної фази становила 3-52,7 години, а середній загальний кліренс в організмі – 11,6-24 л/год/м<sup>2</sup>. Спостерігалася тенденція до зниження загального кліренсу паклітакселу в організмі при підвищенні його концентрації у плазмі крові. Середній рівноважний об'єм розподілу паклітакселу становив 198-688 л/м<sup>2</sup>, що свідчить про широкий екстравакулярний розподіл і (або) зв'язування з тканинами. При інфузіях тривалістю 3 години фармакокінетика паклітакселу мала нелінійний характер. При збільшенні доз на 30 % (з 135 мг/м<sup>2</sup> до 175 мг/м<sup>2</sup>) максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) і площа під кривою «концентрація – час» (AUC<sub>0-α</sub>) збільшилися відповідно на 75 % і 81 %.

Коливання рівнів системної експозиції паклітакселу під час різних курсів терапії були мінімальними. Кумуляції паклітакселу при багаторазових курсах лікування не було зафіксовано.

89-98 % паклітакселу зв'язується з білками плазми крові. Введення циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенілгідраміну не впливає на зв'язування паклітакселу з білками крові. Метаболізм паклітакселу у людини ще не повністю вивчений. Із сечею у незміненому вигляді виводиться від 1,3 % до 12 % від введеної дози, що свідчить про інтенсивний позанирковий кліренс. Паклітаксел метаболізується переважно у печінці і виводиться головним чином з фекаліями – до 70 %. Метаболізм паклітакселу відбувається з участю ізоферментів системи цитохрому P450. На даний час відомі 11 метаболітів паклітакселу. З них охарактеризовані 6α-гідроксипаклітаксел (26 % введеного препарату), 3'-р-дигідроксипаклітаксел (2 %) та 6α-3'-р-гідроксипаклітаксел (6 %). Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується відповідно ізоферментами CYP2C8, CYP3A4 і CYP2C8 та CYP3A4 одночасно. Метаболіти мають меншу цито- та мієлотоксичність порівняно із самим препаратом. Вплив порушень

функцій нирок і печінки на метаболізм паклітакселу при тригодинних інфузіях формально не вивчався. Фармакокінетичні показники в одного пацієнта, який потребував гемодіалізу і застосовував паклітаксел у дозі 135 мг/м<sup>2</sup> шляхом тригодинних введень, не відрізнялися від показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

### **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 і/або променевої терапії).

*Саркома Капоші (СК) у хворих на СНІД* (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.
- Вагітність та період годування груддю.
- Нейтропенія до початку лікування (початкова кількість нейтрофілів  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , у разі саркоми Капоші у хворих на СНІД кількість нейтрофілів  $< 1 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопенія ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ).
- Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.
- Тяжкі порушення функції печінки.

#### **Особливі заходи безпеки.**

*Інструкції медичному персоналу.* При роботі з Неотакселом, як і з іншими антинеопластичними препаратами, необхідно дотримуватися обережності. Приготуванням розчинів для інфузій в асептичних умовах у спеціально відведеному приміщенні повинен займатися підготовлений персонал. Необхідно вживати усіх заходів для запобігання попаданню розчинів паклітакселу на шкіру і слизові оболонки, зокрема користуватися захисним одягом (халатами, шапочками, масками, окулярами й одноразовими рукавичками). У разі потрапляння препарату на шкіру (при цьому можливі такі місцеві реакції, як поколювання, печіння і почервоніння шкіри) уражену ділянку промивають водою з милом. При потраплянні препарату на слизові оболонки їх ретельно промивають великою кількістю води. Повідомлялося про задишку, біль у грудях, печіння в горлі і нудоту при вдиханні розпилених розчинів паклітакселу. Вагітним жінкам не слід працювати з цитотоксичними препаратами.

При охолодженні нерозпечатаних флаконів у препараті може утворюватися осад, який розчиняється при обережному збовтуванні або навіть без перемішування при досягненні кімнатної температури. Це явище не впливає на якість лікарського засобу. Якщо ж розчин

залишається каламутним або в ньому присутній нерозчинений осад, препарат використовувати не можна і такий флакон слід знищити згідно зі встановленою процедурою утилізації небезпечних відходів.

*Утилізація.* Невикористані розчини і всі інструменти та матеріали, що контактували з паклітакселом, слід знищувати відповідно до стандартної лікарняної процедури утилізації відходів цитотоксичних речовин з урахуванням діючих нормативних актів щодо знищення небезпечних відходів.

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

Премедикація циметидином не впливає на кліренс паклітакселу.

При комбінованому лікуванні паклітакселом і цисплатином раку яєчника паклітаксел рекомендується вводити до цисплатину. У цьому 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 періоду часу між введеннями 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 системи цитохрому P450. Клінічні дослідження продемонстрували, що головним метаболічним шляхом у людини є CYP2C8-опосередкована трансформація паклітакселу у 6α-гідроксипаклітаксел. Супутній прийом кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, не уповільнює елімінації паклітакселу з організму людини, тому обидва препарати можна застосовувати одночасно без корекції доз. Інформація про потенційно можливу взаємодію паклітакселу з індукторами та інгібіторами CYP3A4 обмежена, тому необхідна обережність при одночасному призначенні інгібіторів (наприклад кетоконазолу та інших протигрибкових похідних імідазолу, еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу, клопідогрелю, циметидину, ритонавіру, саквінавіру, індинавіру та нелфінавіру) 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 призначати пацієнтам, які одержують супутню терапію інгібіторами протеази.

### ***Особливості застосування.***

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

Під час введення препарату можлива екстравазація, тому рекомендується ретельно спостерігати за зоною інфузії щодо ознак інфільтрації.

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

#### ***Тяжкі реакції гіперчутливості***

Після відповідної премедикації тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою та гіпотензією, вимагають необхідного лікування. Ангіоневротичний набряк, 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* (переважно нейтропенія) є головним токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату. Під час лікування паклітакселом необхідно контролювати вміст формених елементів крові не менше 2 разів на тиждень. Повторне введення препарату допускається лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  у разі саркоми Капоші), а тромбоцитів – до рівня  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  ( $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$  у разі саркоми Капоші). Під час клінічних досліджень більшість хворих із саркомою Капоші отримували гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (ГКСФ).

Ризик токсичних ефектів (зокрема мієлосупресії III–IV ступеня тяжкості) вищий у пацієнтів з порушеннями функції печінки. При введенні паклітакселу шляхом 3-годинних інфузій не спостерігається посилення токсичних ефектів у пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки. Однак при більш тривалому введенні паклітакселу у хворих з помірними порушеннями функції печінки може спостерігатися більш виражена мієлосупресія. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел. Пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом з метою виявлення ознак розвитку глибокої мієлосупресії. На сьогодні недостатньо даних для розробки рекомендацій щодо корекції дозування для хворих з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Інформація про лікування паклітакселом хворих з тяжким холестаазом відсутня. Пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю не слід лікувати паклітакселом.

#### *Тяжкі порушення провідності серця*

Тяжкі порушення провідності серця під час лікування паклітакселом відзначалися рідко. При їх появі необхідно призначити відповідне лікування, а у 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. Зазвичай вони є безсимптомними і не вимагають вживання терапевтичних заходів. Рекомендується частий контроль життєво важливих показників, особливо у першу годину введення паклітакселу.

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.

Коли паклітаксел застосовують у поєднанні з доксорубіцином або трастузумабом для первинної хіміотерапії метастатичного раку молочної залози, необхідно приділяти увагу контролю функції серця. Хворі, які є кандидатами на таку комбіновану терапію, перед початком лікування повинні проходити ретельне кардіологічне обстеження, що включає ЕКГ і ЕхоКГ-дослідження, а також MUGA-сканування. В процесі лікування необхідно регулярно контролювати функцію серця (наприклад, кожні 3 місяці). Такий моніторинг дає змогу вчасно виявляти розвиток порушень функції серця. Приймаючи рішення про частоту контролю функції шлуночків, необхідно враховувати кумулятивну дозу антрациклінів (у  $\text{мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла). Якщо результати дослідження свідчать про порушення функції серця, навіть безсимптомні, потрібно 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, тяжка нейропатія розвивається рідко. У серйозних випадках рекомендується знижувати всі наступні дози паклітакселу на 20 % (на 25 % у разі саркоми Капоші). Периферична нейропатія може розвинутиися вже після першого курсу терапії і ставати тяжчою при продовженні лікування паклітакселом. Тяжка нейротоксичність частіше виникала у пацієнтів, хворих на

недрібноклітинний рак легенів та рак яєчників, які пройшли першу лінію хіміотерапії паклітакселом у вигляді 3-годинної інфузії в комбінації з цисплатином, ніж у пацієнтів, які отримували окремо паклітаксел або циклофосфамід з подальшим введенням цисплатину. Сенсорні порушення звичайно слабшають або зникають протягом кількох місяців після припинення терапії паклітакселом. Наявна нейропатія внаслідок попередньої хіміотерапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

Оскільки паклітаксел містить етанол, необхідно враховувати його можливий вплив на центральну нервову систему, а також інші ефекти.

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

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. Це необхідно враховувати при диференціальній діагностиці у разі розвитку тяжкої або персистувальної діареї у процесі або незабаром після лікування паклітакселом.

#### *Тяжкий мукозит*

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

#### *Інтерстиціальний пневмоніт*

При хіміотерапії паклітакселом у поєднанні з променевою терапією на ділянку легенів, незалежно від їхньої послідовності, були відзначені випадки розвитку інтерстиціального пневмоніту.

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

Гормональна контрацепція заборонена у випадку HR+ пухлин.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Інформація про лікування паклітакселом вагітних жінок відсутня. У результаті досліджень, проведених на тваринах, встановлено, що паклітаксел є ембріотоксичним і фетотоксичним. Також паклітаксел знижує фертильність у досліджах, проведених на щурах.

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

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

Якщо в період лікування жінка завагітніла, їй потрібно негайно сповістити про це лікаря.

Невідомо, чи проникає паклітаксел у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

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

У період лікування паклітакселом слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Необхідно враховувати, що препарат містить етанол, а деякі побічні реакції можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

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

Таблиця 1

<b>Препарат</b>	<b>Доза</b>	<b>Час прийому</b>
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 з вбудованими мембранними фільтрами з розміром пор  $\leq 0,22$  мкм.

#### Як препарат першої лінії раку яєчників.

Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози паклітакселу:

- паклітаксел у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла водити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі 75 мг/м<sup>2</sup>. Інтервал між курсами лікування становить 3 тижні;
- паклітаксел у дозі 135 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла водити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, потім водити цисплатин у дозі 75 мг/м<sup>2</sup>. Інтервал між курсами лікування становить 3 тижні.

#### Як препарат другої лінії раку яєчників.

Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай слід призначати не більше 4 курсів з інтервалами 3 тижні.

#### Ад'ювантна хіміотерапія при раку молочної залози.

Рекомендована доза паклітакселу – 175 мг/м<sup>2</sup>, вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години. Проводити 4 курси лікування, інтервал між курсами становить 3 тижні. Проводити після терапії антрациклінами або циклофосфамідами.

#### Хіміотерапія першої лінії раку молочної залози.

При застосуванні у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>) паклітаксел вводити через 24 години після доксорубіцину. Рекомендовану дозу паклітакселу 220 мг/м<sup>2</sup> вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години. Інтервал між курсами становить 3 тижні. При застосуванні у комбінації з трастузумабом рекомендовану дозу паклітакселу 175 мг/м<sup>2</sup> вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години. Інтервал між курсами становить 3 тижні. Вливання паклітакселу можна розпочинати через день після введення першої дози трастузумабу або одразу після наступних доз трастузумабу, якщо попередню дозу трастузумабу пацієнт переніс добре.

#### Хіміотерапія другої лінії раку молочної залози.

Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м<sup>2</sup> – вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години. Інтервал між курсами становить 3 тижні

#### Хіміотерапія поширеного недрібноклітинного раку легені.

Рекомендовану дозу паклітакселу – 175 мг/м<sup>2</sup> – вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі 80 мг/м<sup>2</sup>. Інтервал між курсами становить 3 тижні.

#### Хіміотерапія саркоми Капоші у хворих на СНІД.

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

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 Капоші на 25 %).

#### 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 протипоказане застосування паклітакселу.

#### Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок.

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

#### Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій.

Концентрат для розчину для інфузій потрібно розводити в асептичних умовах 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, або 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині натрію хлориду, або 5 % розчином глюкози у розчині Рінгера до кінцевої концентрації 0,3–1,2 мг/мл. 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 диетилгексилфталату (ДЕНР) з інфузійних мішків, систем або іншого медичного обладнання з пластифікованого полівінілхлориду, розведені розчини для інфузій слід зберігати у посуді, що не містить ПВХ (пляшках зі скла, поліпропілену, мішках з поліпропілену, поліолефіну) і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можна підключати короткими трубками з полівінілхлориду, це не спричиняє значного вилужування ДЕНР.

#### Рекомендації щодо зберігання препарату після відкриття флакона.

Після відкриття флакона перед розведенням: продемонстрована хімічна та фізична стабільність протягом 28 днів при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору, після першого відкриття концентрований розчин для інфузій можна зберігати протягом не більше 28 днів при температурі не вище 25 °С. Якщо розчин не вводиться негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач (медичний персонал).

Після розведення: розчин для інфузій є хімічно і фізично стабільним протягом 27 годин при температурі не вище 25 °С.

#### Діти.

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

#### **Передозування.**

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

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

#### **Побічні реакції.**

Якщо не зазначено інше, наведені нижче дані з безпеки отримані під час клінічних досліджень за участю 812 пацієнтів із солідними пухлинами, які отримували монотерапію паклітакселом.

Наприкінці цього розділу окремо наведено дані клінічного дослідження за участю 107 пацієнтів із саркомою Капоші.

Якщо не вказано інше, частота і тяжкість зафіксованих побічних реакцій у цілому були однаковими у пацієнтів, які отримували паклітаксел для лікування раку яєчників, молочної залози або недрібноклітинного раку легенів. Вік пацієнтів не впливав значним чином на жоден із виявлених видів токсичності препарату.

Тяжкі небезпечні для життя реакції гіперчутливості (такі як артеріальна гіпотензія, що потребує лікування, ангіоневротичний набряк, порушення функції дихання, що вимагають застосування бронходилататорів, генералізована кропив'янка) спостерігалися у 2 пацієнтів (<1 % пацієнтів). 34 % пацієнтів (17 % всіх циклів терапії) мали незначні реакції гіперчутливості, головним чином припливи та висипання, які не вимагають терапевтичного втручання і відміни терапії паклітакселом.

Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом є *пригнічення функції кісткового мозку*. Тяжка нейтропенія (< 500/мм<sup>3</sup>) спостерігалася у 28 % пацієнтів, але не супроводжувалась випадками гарячки. Тільки 1 % пацієнтів мали тяжку нейтропенію протягом  $\geq 7$  днів. Тромбоцитопенія спостерігалася в 11 % пацієнтів. У 3 % пацієнтів кількість тромбоцитів знижувалась до < 50000/мм<sup>3</sup> щонайменше один раз під час дослідження. Анемія спостерігалася у 64 % пацієнтів, у тому числі тяжка (Hb < 5 ммоль/л) – у 6 % пацієнтів. Частота і тяжкість анемії залежить від початкових рівнів гемоглобіну.

*Артралгія або міалгія* спостерігалися у 60 % пацієнтів, у тяжкій формі – у 13 % пацієнтів.

Побічна для паклітакселу на *илунково-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 аспаратамінотрансферази (АТС), лужної фосфатази і білірубіну спостерігалось відповідно у 5 %, 4 % і < 1 % пацієнтів. Також були повідомлення про некроз печінки і печінкову енцефалопатію у пацієнтів, які лікувалися паклітакселом.

Були окремі повідомлення про випадки *синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові*, часто в поєднанні з сепсисом або дисфункцією декількох органів.

*Облисіння* спостерігалось у 87 % пацієнтів, які отримували паклітаксел. Більшість випадків облисіння спостерігалися в перший місяць після початку лікування паклітакселом. Значне випадіння волосся  $\geq 50$  % очікує більшість пацієнтів, які зазнають облисіння.

*Місцеві реакції*: у місцях ін'єкцій може спостерігатися локальний набряк, біль, еритема та індурація. Випадкова екстравазація може спричинити целюліт. Були повідомлення про випадки лущення шкіри, іноді пов'язані з екстравазацією. Можливі зміни пігментації шкіри. Є поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введень препарату. Специфічне лікування реакцій екстравазації зараз невідоме. У деяких випадках початок реакції у місці ін'єкції спостерігався відразу після тривалого вливання або розвивався із затримкою на 7–10 днів.

Нижче наведені побічні реакції, які спостерігалися при монотерапії паклітакселом шляхом 3-годинної інфузії при лікуванні метастатичних форм раку (812 пацієнтів, що проходили лікування у клінічних дослідженнях).

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , < 1/10), нечасто ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), рідко ( $\geq 1/10000$ , < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (частоту не можна встановити з наявних даних).

*Інфекції та інвазії*: дуже часто – інфекції (переважно сечового тракту і верхніх відділів дихальних шляхів, включаючи простий герпес, оральний кандидоз, фарингіт, риніт), у поодиноких випадках – із летальним наслідком; нечасто – септичний шок; рідко\* – пневмонія, перитоніт, сепсис.

*З боку системи крові і лімфатичної системи*: дуже часто – мієлосупресія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, схильність до кровотеч; рідко\* – фебрильна нейтропенія; дуже



рідко\* – гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром; невідомо – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

*З боку імунної системи:* дуже часто – незначні реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипання); нечасто – реакції гіперчутливості уповільненого типу, серйозні реакції гіперчутливості, що вимагають вжиття 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, артеріальна гіпертензія); рідко\* – анафілактичні реакції; дуже рідко\* – анафілактичний шок. Частота невідома\* – бронхоспазм.

*Метаболічні розлади:* дуже рідко – анорексія; невідомо\* – синдром лізису пухлини.

*Психічні розлади:* дуже рідко\* – стан сплутаності свідомості.

*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 в помірно вираженій слабкості дистальних м'язів); дуже рідко\* – вегетативна нейропатія (що призводить до паралітичної непрохідності кишечника й ортостатичної гіпотензії), великі епілептичні напади («*grand mal*»), судоми, енцефалопатія, запаморочення, головний біль, атаксія.

*З боку органів зору:* нечасто – сухість очей, послаблення зору, дефект поля зору; дуже рідко\* – ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома), особливо у пацієнтів, які одержували дози, вищі рекомендованих; невідомо\* – макулярний набряк, фотопсія, плаваюче помутніння у склистому тілі.

*З боку органів слуху і лабіринту:* дуже рідко\* – ототоксичні ураження, втрата слуху, шум у вухах, вертиго.

*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, екстрасистолія; рідко – серцева недостатність; дуже рідко\* – фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія; невідомо\* – флебіт.

*З боку судинної системи:* дуже часто – артеріальна гіпотензія; часто – вазодилатація (припливи); нечасто – артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт; дуже рідко\* – шок; невідомо\* – флебіт.

*З боку дихальної системи:* часто – носова кровотеча; рідко\* – задишка, плевральний випіт, інтерстиціальний пневмоніт, фіброз легенів, емболія легеневої артерії, дихальна недостатність; дуже рідко\* – кашель, легенева гіпертензія.

*З боку травної системи:* дуже часто – нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок, стоматит, біль у животі; часто – сухість у роті, виразки у роті, мелена, диспепсія; рідко\* – обструкція кишечника, перфорація кишечника, ішемічний коліт, гострий панкреатит; дуже рідко\* – мезентеріальний тромбоз, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, асцити, нейтропенічний коліт, гіпогідратація.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже рідко\* – некроз печінки, печінкова енцефалопатія (відзначені випадки з летальним наслідком).

*З боку шкіри і підшкірних тканин:* дуже часто – алопеція; часто – транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри, акне; нечасто – зміни кольору нігтів; рідко\* – свербіж, висипання, еритема, набряк; дуже рідко\* – синдром Стівенса — Джонсона, епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексфолювативний дерматит, кропив'янка, оніхолізіс (пацієнтам, які одержують паклітаксел, необхідно носити відповідний одяг для захисту від впливу сонця), фолікуліт; невідомо\* – склеродермія, долонно-підшовний синдром.

*З боку скелетно-м'язової системи:* дуже часто – артралгія, міалгія; невідомо\* – системний червоний вовчак.

*Загальні розлади і місцеві реакції:* часто – реакції в місцях ін'єкцій (локалізований набряк, біль, еритема, індурація, слабкість, знебарвлення та набряк шкіри, випадкова екстравазація може спричинити целюліт, фіброз і некроз шкіри); рідко\* – астения, підвищення температури тіла, дегідратація, набряк, нездужання. Є поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введень препарату.

*Лабораторні показники:* часто – значне (у 5 разів і більше порівняно з нормою) підвищення рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і лужної фосфатази; нечасто – значне підвищення рівня білірубину; рідко\* – підвищення рівня креатиніну крові.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* часто – дизурія; рідко – ниркова недостатність.

*Опис деяких побічних реакцій.*

У пацієнок із раком молочної залози, які отримали паклітаксел як допоміжне лікування після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами (АС), порівняно з пацієнтками, які отримували тільки АС, більш часто спостерігалися ознаки нейросенсорної токсичності, реакції гіперчутливості, артралгія/міалгія, анемія, інфекції, гарячка, нудота/блювання і діарея. Проте частота цих явищ відповідала частоті при застосуванні монотерапії паклітакселом, як було зазначено вище.

\* Як повідомлялося у постмаркетингових звітах.

\*\* Може зберігатися протягом більш ніж 6 місяців після відміни паклітакселу.

*Токсична дія на кровоносну і лімфатичну систему.*

Міелосупресія є головним дозолімітувальним токсичним ефектом. Найбільш істотним проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Протягом першого циклу лікування тяжка нейтропенія ( $< 500$  клітин/мм<sup>3</sup>) спостерігалася у 20 % пацієнтів. Протягом усього періоду терапії тяжка нейтропенія спостерігалася у 39 % пацієнтів. Нейтропенію, що тривала понад 7 днів, було зафіксовано у 41 % хворих, нейтропенію, що тривала протягом 30–35 днів – у 8 % пацієнтів. В усіх пацієнтів, що перебували під наглядом, гематологічні показники нормалізувалися протягом 35 діб. Частота виникнення нейтропенії класу 4, яка тривала 7 днів і більше, становила 22 %.

Нейтропенічна гарячка, пов'язана з лікуванням паклітакселом, була відзначена у 14 % пацієнтів під час 1,3 % курсів терапії. В процесі лікування паклітакселом було відзначено три септичні епізоди (2,8 %), які призвели до летального наслідку.

Тромбоцитопенія спостерігалася у 50 % пацієнтів і була тяжкою ( $< 50000$  клітин/мм<sup>3</sup>) в 9 % випадків. У 14 % пацієнтів зменшилась кількість тромбоцитів до  $< 75000$  клітин/мм<sup>3</sup> щонайменше один раз під час лікування. Кровотечі, пов'язані з паклітакселом, спостерігалися в  $< 3$  % пацієнтів; ці кровотечі було локалізовано.

Анемія (Hb  $< 11$  г/дл) була відзначена у 61 % пацієнтів і була тяжкою (Hb  $< 8$  г/дл) в 10 % випадків. 21 % пацієнтів потребували трансфузій еритроцитарної маси.

*Комбінована хіміотерапія.*

*Паклітаксел із цисплатином.*

При комбінованій терапії паклітакселом та цисплатином частота і тяжкість нейротоксичних ефектів, переважно периферичної нейропатії, були вищі при введенні паклітакселу в дозі 175 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій (були відзначені нейротоксичні ефекти у 85 % пацієнтів, у 15 % – тяжкі), ніж при введенні паклітакселу в дозі 135 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 24-годинних внутрішньовенних інфузій (були відзначені нейротоксичні ефекти у 25 % пацієнтів, у 3 % – тяжкі) у комбінації з цисплатином.

У хворих на недрібноклітинний рак легенів і в хворих на рак яєчників, які отримували паклітаксел протягом 3 годин з подальшим введенням цисплатину, збільшувалася частота виникнення випадків тяжкої нейротоксичності. Периферична нейропатія може розвинутися після першого ж курсу лікування і посилюватися після наступних введень паклітакселу. Іноді вона є причиною відміни терапії паклітакселом. Сенсорна симптоматика послаблюється або зникає через кілька місяців після припинення лікування паклітакселом. Існуюча нейропатія внаслідок попередньої терапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

У пацієнтів, які отримували паклітаксел і цисплатин, підвищений ризик розвитку ниркової недостатності порівняно з пацієнтами, які отримували лише цисплатин при лікуванні гінекологічних пухлин.

Нижче викладені результати двох великих досліджень хіміотерапії першої лінії раку яєчника (паклітаксел + цисплатин; понад 1050 пацієток); двох досліджень фази III лікування першої лінії метастатичного раку молочної залози: одне дослідження комбінації з доксорубіцином (паклітаксел + доксорубіцин; 267 пацієток), інше дослідження комбінації з трастузумабом (плановий аналіз підпопуляції паклітаксел + трастузумаб: 188 пацієток) і двох досліджень фази III лікування пізніх стадій недрібноклітинного раку легенів (паклітаксел + цисплатин; більше 360 пацієнтів).

У хворих на рак яєчників, які одержували хіміотерапію першої лінії паклітакселом шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином, частота і тяжкість нейротоксичних ефектів, артралгії/міалгії і реакцій гіперчутливості були вищі, 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, ніж у групі, 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, пропасниці та діареї були вищі при введенні паклітакселу у дозі 220 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину в дозі 50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, порівняно з такими при стандартній терапії 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 нижчі, ніж при лікуванні за схемою FAC. Частково це може пояснюватися застосуванням кортикостероїдів.

#### *Паклітаксел із трастузумабом.*

При хіміотерапії першої лінії паклітакселом шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з трастузумабом частота перелічених 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 % порівняно з 1 %), інфекції (46 % порівняно з 27 %), озноб (42 % порівняно з 4 %), пропасниця (47 % порівняно з 23 %), кашель (42 % порівняно з 22 %), висипи (39 % порівняно з 18 %), артралгія (37 % порівняно з 21 %), тахікардія (12 % порівняно з 4 %), діарея (45 % порівняно з 30 %), артеріальна гіпертензія (11 % порівняно з 3 %), носові кровотечі (18 % порівняно з 4 %), вугри (11 % порівняно з 3 %), простий герпес (12 % порівняно з 3 %), випадкові травми (13 % порівняно з 3 %), безсоння (25 % порівняно з 13 %), риніт (22 % порівняно з 5 %), синусит (21 % порівняно з 7 %), реакції в місцях ін'єкцій (7 % порівняно з 1 %). Розбіжності в частоті деяких небажаних ефектів можуть пояснюватися більшою кількістю і тривалістю курсів лікування паклітакселом і трастузумабом порівняно з монотерапією паклітакселом. Частота серйозних побічних ефектів при комбінованій хіміотерапії паклітакселом і трастузумабом та монотерапії паклітакселом була порівнянною.

#### *Паклітаксел з доксорубіцином.*

Порушення скорочувальної здатності серця (зниження фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 20 %) спостерігалися у 15 % хворих на метастатичний рак молочної залози, які одержували доксорубіцин у поєднанні з паклітакселом, і у 10 % хворих, які одержували стандартну терапію 5-фторурацилом, доксорубіцином і циклофосфамідом (схема FAC). Частота розвитку застійної серцевої недостатності становила <1 % як при лікуванні паклітакселом у поєднанні з доксорубіцином, так і при стандартній терапії за схемою FAC. У разі комбінованої хіміотерапії трастузумабом і паклітакселом частота і тяжкість порушень функції серця у хворих, які раніше одержували антрацикліни, були вищі, ніж при монотерапії паклітакселом (серцева недостатність I–II функціонального класу за класифікацією NYHA

(Нью-Йоркська кардіологічна асоціація): 10 % проти 0 %, інколи серцева недостатність III–IV функціонального класу: 2 % проти 1 %). У поодиноких випадках ці порушення асоціювалися з летальним наслідком. В усіх випадках, окрім згаданих поодиноких винятків з летальним наслідком, пацієнти відповідали на адекватну терапію.

Особливі групи пацієнтів

Радіаційний пневмоніт був зареєстрований у пацієнтів, які проходили одночасно променеву 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 хворих з іншими солідними пухлинами, які одержували монотерапію паклітакселом, були порівнянними.

Гепатобіліарні розлади: можливе підвищення рівнів білірубіну, лужної фосфатази і АСТ у пацієнтів з нормальними вихідними показниками функції печінки (більше половини з цих пацієнтів одержували інгібітори протеази). Інколи спостерігалось значне підвищення зазначених показників.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготований розчин стабільний протягом 27 годин у разі зберігання при температурі 25 °С. Його не слід охолоджувати, оскільки при цьому може утворюватись осад.

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід застосовувати негайно. Якщо інфузійний розчин не був застосований одразу ж, слід дотримуватися терміну та умов його зберігання.

**Несумісність.** Олія рицинова поліетоксильована, що входить до складу препарату, може вилужувати диетилгексилфталат (DEHP) з пластифікованого полівінілхлориду. Інтенсивність цього процесу залежить від тривалості дії і концентрації рицинової олії. Тому при розведенні, зберіганні і введенні препарату слід користуватися інструментарієм, що не містить полівінілхлориду.

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

**Упаковка.** Флакони по 5 мл (30 мг), 16,67 мл (100 мг), 41,7 мл (250 мг), 25 мл (150 мг), 35 мл (210мг), по 1 флакону в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Венус Ремедіс Лімітед / Venus Remedies Limited.

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

Хілл Топ Індустріал Естейт, Джармаджрі, ЕРІР Фейз-І (Екстн.), Батолі Калан, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш 173205, Індія / Hill Top Industrial Estate, Jharmajri, EPIP Phase-I (Extn.), Bhatoli Kalan, Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh 173205, India.