

Склад

діюча речовина: paclitaxel;

1 мл концентрату містить 6 мг паклітакселу;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, олія рицинова поліетоксильована, 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. Таксани.

Код АТХ L01C D01.

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/м² 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/м²; загальний кліренс має тенденцію до зниження при вищих концентраціях паклітакселу у плазмі крові. Середній об'єм

розподілу у рівноважному стані варіював від 198 до 688 л/м², 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/м² поверхні тіла) максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) підвищувалася і площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) збільшувалася відповідно на 75 і 81 %.

Після введення паклітакселу у дозі 100 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій середній показник C_{max} у 19 хворих із саркомою Капоші становив 1530 нг/мл (діапазон: 761–2860 нг/мл), середня AVC – 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 години (діапазон: 12–33 години).

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

Дослідження *in vitro* показують, що 89–98 % паклітакселу зв'язується з білками плазми крові людини. Наявність 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. Ймовірно, паклітаксел метаболізується переважно у печінці за участю ізоферментів системи цитохрому P450 і виводиться з жовчю.

Після введення паклітакселу, поміченого радіоактивним ізотопом, у середньому 26 %, 2 % і 6 % радіоактивності було екскретовано з калом відповідно у вигляді 6α-гідроксипаклітакселу, 3'-р-гідроксипаклітакселу і 6α-3'-р-дигідроксипаклітакселу. Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується відповідно ізоферментами CYP2C8, CYP3A4 і разом CYP2C8+CYP3A4. Вплив порушень функції нирок або печінки на метаболізм паклітакселу в організмі після 3-годинного вливання не досліджувався. Фармакокінетичні показники в одного пацієнта, який потребував гемодіалізу і лікувався паклітакселом у дозі 135 мг/м² поверхні тіла шляхом 3-годинних 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 одразу після доксорубіцину показники загальної експозиції доксорубіцину у плазмі крові були на 30 % вищі, ніж при введенні паклітакселу через 24 години після доксорубіцину.

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 чи 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 у хворих, яким не планують проведення стандартної терапії антрациклінами, або ж у разі неефективності попередньої терапії антрациклінами).
- Поширений недрібноклітинний рак легенів (комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування та/або променевої терапії).
- Саркома Капоші (СК) у хворих на СНІД (терапія другої лінії поширеної саркоми Капоші у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами).

Протипоказання

- Гіперчутливість до паклітакселу або до будь-якого іншого компонента лікарського препарату (особливо до олії рицинової поліетоксильованої).
- Вагітність та період годування груддю.
- Нейтропенія до початку лікування (початкова кількість нейтрофілів < 1,5 · 10⁹/л, у випадку саркоми Капоші у хворих на СНІД кількість нейтрофілів

< 1'109/л), тромбоцитопенія (< 100×109/л).

- Тяжкі поршення функції печінки.
- Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.

Особливі заходи безпеки

Інструкції медичному персоналу.

При роботі з Паклітакселом-Віста, як і з іншими цитостатичними препаратами, необхідно дотримуватись обережності. Приготуванням розчинів для інфузій повинен займатися підготовлений персонал у спеціально відведеній зоні з додержанням усіх правил асептики. 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). Якщо це все ж таки трапилось, уражені ділянки шкіри слід промити водою з милом. У цих місцях можливе поколювання, жар і почервоніння шкіри. При потраплянні препарату на слизові оболонки їх необхідно ретельно промити великою кількістю води. При вдиханні розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння у горлі та нудота.

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 препарату. Якщо ж розчин залишається каламутним або в ньому наявний нерозчинений осад, препарат застосовувати не можна, такий флакон слід знищити згідно зі встановленою процедурою утилізації небезпечних відходів.

Утилізація

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, що були в контакті з паклітакселом, необхідно знищити 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 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 α -гідроксипаклітаксел. Клінічно значущої взаємодії з іншими ферментами, крім CYP2C8, не очікується. Паралельний прийом кетоконазолу, потужного інгібітора 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, 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 застосовувати пацієнтам, які отримують супутню терапію інгібіторами протеази.

Особливості застосування

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

Оскільки можлива екстравазація під час введення препарату, рекомендується ретельно спостерігати за зоною інфузії щодо ознак можливої інфільтрації.

Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H₂-

рецепторів. При комбінованому застосуванні разом із цисплатином Паклітаксел-Віста слід вводити перед цисплатином.

Тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою, артеріальною гіпотензією (що потребують відповідних терапевтичних заходів), ангіоневротичним набряком і генералізованою кропив'янкою, спостерігалися менше ніж в 1 % хворих, які застосовували паклітаксел після адекватної премедикації. Ймовірно, ці симптоми є гістамін-опосередкованими реакціями. У випадку появи тяжких реакцій гіперчутливості вливання паклітакселу 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 $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ - у разі саркоми Капоші), а тромбоцитів — $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ у разі саркоми Капоші). Під час клінічних досліджень більшість хворих із саркомою Капоші отримували гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ).

Ризик токсичних ефектів (зокрема мієлосупресії III-IV ступеня тяжкості) вищий у пацієнтів із порушеннями функції печінки. При введенні паклітакселу шляхом 3-годинних інфузій не спостерігається посилення токсичних ефектів у пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки. Однак при тривалішому введенні паклітакселу у хворих із помірними порушеннями функції печінки може спостерігатися більш виражена мієлосупресія. Пацієнтам із 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 із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Інформація про лікування паклітакселом хворих із тяжким холестаазом відсутня. Пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю не слід лікувати паклітакселом.

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 та брадикардії.

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 зафіксований 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, яким планують таку комбіновану терапію, перед початком лікування повинні 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 дає змогу вчасно виявляти розвиток порушень функції серця. При прийнятті рішення про частоту контролю функції шлуночків необхідно враховувати кумулятивну дозу антрациклінів (у мг/м² поверхні тіла). Якщо результати досліджень 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).

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 %). Периферична нейропатія може розвинутися 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 зазвичай 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, слід враховувати його можливий вплив на ЦНС, а також інші можливі ефекти.

Паклітаксел 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 повідомляли про розвиток псевдомембранозного коліту, включаючи випадки, коли пацієнти одночасно не лікувалися антибіотиками. Це необхідно враховувати при диференціальній діагностиці у разі розвитку тяжкої або персистуючої 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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

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 та чоловікам слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом, та принаймні 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 криоконсервацію сперми у чоловіків до початку лікування паклітакселом через можливий розвиток безпліддя.

Спосіб застосування та дози

До початку лікування паклітакселом усім пацієнтам необхідно отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H₂-рецепторів за такою схемою:

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.

Хіміотерапія першої лінії раку яєчників

Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином.

Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози паклітакселу:

- паклітаксел у дозі 175 мг/м^2 поверхні тіла слід вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, потім вводити цисплатин у дозі 75 мг/м^2 поверхні тіла. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні;
- паклітаксел у дозі 135 мг/м^2 поверхні тіла вводити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, потім вводити цисплатин у дозі 75 мг/м^2 поверхні тіла. Інтервал між курсами лікування — 3 тижні.

Хіміотерапія другої лінії раку яєчників

Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 3-х внутрішньовенних інфузій. Зазвичай слід призначати не більше 4 курсів з інтервалами 3 тижні.

Ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози

Паклітаксел слід призначати після терапії антрациклінами або циклофосфамідами. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 3-х внутрішньовенних інфузій. Проводити 4 курси з інтервалами 3 тижні.

Хіміотерапія першої лінії раку молочної залози

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

Рекомендована доза паклітакселу – 220 мг/м^2 поверхні тіла, вводити шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

При комбінованому застосуванні з трастузумабом паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 3-годинних внутрішньовенних інфузій з інтервалами між курсами 3 тижні. Паклітаксел можна вводити наступного дня після введення першої дози трастузумабу або одразу після введення наступних доз трастузумабу, якщо попереднє введення переносилося добре.

Хіміотерапія другої лінії раку молочної залози

Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 3-х внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія поширеного недрібноклітинного раку легені.

Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. Паклітаксел вводиться у дозі 175 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 3-х внутрішньовенних інфузій, потім застосовувати цисплатин у дозі 80 мг/м^2 поверхні тіла. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія саркоми Капоші у хворих на СНІД

Рекомендована доза препарату становить 100 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 3-х внутрішньовенних інфузій через кожні 2 тижні.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки

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

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок

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

Наступні дози паклітакселу необхідно коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнта.

Повторні введення можливі лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ – 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). 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 %).

Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій

Перед застосуванням концентрат для приготування розчину для інфузій Паклітаксел-Віста 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.

При багаторазовому відборі концентрату з флакона препарат зберігає мікробіологічну, фізичну і хімічну стабільність до 28 діб при температурі $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Розчини для інфузій, приготовані шляхом розведення Паклітакселу-Віста 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, є фізично і хімічно стабільними протягом 51 години у разі зберігання при температурі не вище $25 \text{ }^\circ\text{C}$

і 14 діб – у разі зберігання при температурі 2–8 °С. Охолоджений засіб може випадати в осад, але може відновлюватися при знаходженні у приміщенні (при кімнатній температурі 25 °С). Слід утилізувати флакон, якщо розчин каламутний або якщо осад повторно не розчиняється. Заморожування не впливає на термін придатності. З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити відразу ж після приготування. Якщо розчин не використовується негайно, за тривалістю й умовами його зберігання повинен стежити користувач. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С, якщо тільки розчин не готувався в контрольованих і атестованих асептичних умовах.

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.

Приготовані розчини для інфузій не потребують захисту від світла

Находили поодинокі повідомлення про випадіння осаду в розчині для інфузій у процесі введення (зазвичай наприкінці 24-годинного періоду введення). Хоча точні причини утворення осаду не були з'ясовані, ймовірно, це явище обумовлене перенасиченням розчину для інфузій. Для зниження ризику утворення осаду розчин для інфузій необхідно вводити відразу ж після розведення й уникати надмірних струсів, вібрацій і збовтування. Інфузійну систему слід ретельно промити перед використанням. У процесі введення необхідно регулярно контролювати зовнішній вигляд розчину і при виявленні осаду припиняти інфузію.

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.

Діти

Безпека та ефективність застосування паклітакселу дітям не встановлені, тому паклітаксел не рекомендується для застосування цієї 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 проводити симптоматичне лікування з контролем вмісту формених елементів крові та стану функцій життєво важливих органів. Антидот паклітакселу невідомий.

Побічні реакції

Якщо не зазначено інше, наведені нижче результати базуються на сукупних даних з безпеки для 812 пацієнтів із солідними пухлинами, які отримували монотерапію паклітакселом у клінічних дослідженнях. Оскільки група пацієнтів із саркомою Капоші має значні особливості, наприкінці цього розділу представлено спеціальний підрозділ, що описує клінічне дослідження за участю 107 пацієнтів із саркомою Капоші.

Якщо не вказано інше, частота і тяжкість зафіксованих несприятливих подій 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 реакції гіперчутливості з можливим летальним наслідком (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/мм³) спостерігалася у 28 % пацієнтів, але не супроводжувалася випадками гарячки. Тільки 1 % пацієнтів мали тяжку нейтропенію протягом ≥ 7 днів. Тромбоцитопенія спостерігалася в 11 % пацієнтів. У 3 % пацієнтів кількість тромбоцитів знижувалася до <50000/мм³ щонайменше один раз під час дослідження. Анемія спостерігалася у 64 % пацієнтів, у тому числі тяжка (Hb < 5 ммоль/л) – у 6 % пацієнтів (частота епізодів і тяжкість анемії залежать від початкового рівня гемоглобіну).

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

Були окремі повідомлення про випадки синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, часто – у 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 паклітакселем. 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 дотепер невідоме. У деяких випадках початок реакції у місці ін'єкції спостерігався відразу після тривалого вливання або розвивався із затримкою на 7-10 днів.

Побічні реакції при монотерапії паклітакселем

Нижче наведений перелік побічних реакцій, що виникали у пацієнтів при монотерапії паклітакселем шляхом 3-годинних інфузій при лікуванні метастатичних форм раку (812 пацієнтів, які проходили лікування у клінічних дослідженнях), а також виявлені при постмаркетинговому нагляді*.

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 ($< 1/10000$), частота невідома (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 – з 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; частота невідома – 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.

З боку метаболізму: дуже рідко – анорексія, частота невідома* – синдром лізису пухлини.

З боку психіки: дуже рідко* – сплутаність 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 у помірно вираженій слабкості дистальних м'язів); дуже рідко* – 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: 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; фотопсія; плаваючі помутніння у склистому тілі.

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

З боку серцеві 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; частота невідома* – флебіт.

З боку судинної системи: дуже часто – артеріальна гіпотензія; часто – вазодилатація (припливи); нечасто – артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт; дуже рідко* – шок; частота невідома* – 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, асцит, нейтропенічний коліт, гіпогідратація.

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

З боку шкіри і підшкірних тканин: дуже часто – алопеція; часто – транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри; сухість шкіри; акне; нечасто – зміна кольору нігтів; рідко* – свербіж; висипання; еритема; набряк; дуже рідко* – синдром Стівенса-Джонсона; епідермальний некроліз; мультиформна еритема; ексfolіативний 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* – склеродермія.

З боку скелетно-м'язової системи: дуже часто – артралгія, міальгія; частота невідома* – системний червоний вовчак.

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

Загальні розлади та порушення у місці введення: 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* – астенія, підвищення температури тіла, дегідратація, набряк, нездужання. Є поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введенень препарату.

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

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, частіше спостерігалися ознаки нейросенсорної токсичності, реакції гіперчутливості, артралгія/міальгія, анемія, інфекції, гарячка, нудота/блювання і діарея. Проте частота цих явищ відповідала частоті при застосуванні монотерапії паклітакселом, як було зазначено вище.

Токсична дія на кровоносну і лімфатичну систему

Мієлосупресія є головним дозолімітуючим токсичним ефектом. Найбільш істотним проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Протягом першого циклу лікування тяжка нейтропенія (< 500 клітин/мм³) 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, і нейтропенію, що тривала протягом 30–35 днів – у 8 % пацієнтів. В усіх пацієнтів, що перебували під наглядом, гематологічні показники нормалізувалися протягом 35 днів. Частота виникнення нейтропенії класу 4, яка тривала 7 днів і більше, становила 22 %.

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

Тромбоцитопенія спостерігалася у 50 % пацієнтів, а тяжка тромбоцитопенія (< 50×10⁹/л) – у 9 %. Лише у 14 % хворих кількість тромбоцитів знижувалося нижче рівня 75×10⁹/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 (Hb < 11 г/дл) була відзначена у 61 % пацієнтів, а тяжка анемія (Hb < 8 г/дл) – у 10 %. Трансфузій еритроцитарної маси потребував 21 % пацієнтів.

Побічні реакції при комбінованій хіміотерапії

Паклітаксел із цисплатином

При комбінованій терапії паклітакселом і цисплатином частота і тяжкість нейротоксичних ефектів, переважно периферичної нейропатії, були більшими при введенні паклітакселу у дозі 175 мг/м² 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/м² поверхні тіла шляхом 24-годинних внутрішньовенних інфузій (нейротоксичні ефекти були відзначені 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 пацієтів).

У хворих на рак яєчників, які одержували хіміотерапію першої лінії паклітакселом шляхом 3-х внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином, частота і тяжкість нейротоксичних ефектів, артралгії/міальгії і реакцій гіперчутливості були більшими, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. Частота і тяжкість міелосупресії були меншими в групі, яка одержувала паклітаксел шляхом 3-х 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/міальгії, астенії, гарячки та діареї були вище 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 меншими, ніж при лікуванні за схемою FАС. Частково це можна пояснити

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 %), гарячка (47 % порівняно з 23 %), кашель (42 % порівняно з 22 %), висипання (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 у 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 та трастузумабом і монотерапії паклітакселом була порівнянною.

Паклітаксел з доксорубіцином

Порушення скорочувальної здатності серця (зниження фракції викиду лівого шлуночка більше 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 FАС). Частота розвитку застійної серцевої недостатності становила < 1 % як при лікуванні паклітакселом у поєднанні з доксорубіцином, так і 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 (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 із 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 у хворих з іншими солідними пухлинами, які одержували монотерапію паклітакселом, були порівнянними.

Гепатобілярні розлади: можливе 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 спостерігалось в 1 % випадків.

Термін придатності

3 роки.

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 введено одразу, відповідальність за тривалість та умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач (медичний персонал).

Після розведення

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

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність

Олія рицинова поліетоксильована, яка входить до складу Паклітакселу-Віста, може спричинити вилужування діетилгексилфталату (DEHP) з пластифікованого

ПВХ. Інтенсивність цього процесу залежить від тривалості дії і концентрації олії рицинової. Тому готувати, зберігати і вводити розчини для інфузій необхідно з використанням контейнерів і систем, що не містять ПВХ.

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

Упаковка

По 50 мл (300 мг) у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Актавіс Італія С.п.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Віа Пастер, 10 - 20014 Нервіано (Мілан), Італія.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).