

Состав

действующее вещество: паклитаксел;

1 мл концентрата содержит паклитаксела 6 мг

вспомогательные вещества: масло касторовое полиетоксильована, этанол.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная или светло-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие средства. Таксаны. Код АТХ L01C D01.

Фармакодинамика

Паклитаксел является антимитотическое агентом, который действует на микротрубочковый аппарат клетки. Он стимулирует составления микротрубочек с димеров тубулина и стабилизирует их, предотвращая деполимеризации. В результате нарушается нормальный процесс динамической реорганизации микротрубочковых сетей, важный для клеточных функций на этапах интерфазы и митоза. Кроме того, паклитаксел вызывает образование аномальных скоплений или «связь» микротрубочек в течение клеточного цикла, а также множественных «звезд» из микротрубочек во время митоза.

Фармакокинетика

После введения препарата наблюдается двухфазное снижение концентрации паклитаксела в плазме крови.

Фармакокинетику паклитаксела изучали при введении препарата в течение 3 и 24 часов в дозах 135 мг/м² и 175 мг/м². Средняя продолжительность периода полувыведения в терминальной фазе составляет 3-52,7 часа, а средний общий клиренс из организма - 11,6-24,0 л/ч · м². Вероятно, общий клиренс паклитаксела из организма снижается при повышении его концентрации в плазме крови. Средний равновесный объем распределения паклитаксела составлял 198-688 л/м², что свидетельствует о широком экстраваскулярный

распределение и/или связывание с тканями. При инфузии продолжительностью 3 часа фармакокинетика паклитаксела имела нелинейный характер. При увеличении доз на 30% (с 135 мг/м² до 175 мг/м²) максимальная концентрация в плазме крови максимальная концентрация и площадь под фармакокинетической кривой $AUC \rightarrow \infty$ увеличились на 75% и 81%.

После введения паклитаксела в дозе 100 мг/м² путем 3-часовых инфузий средний показатель C_{max} у 19 больных с саркомой Капоши составил 1530 нг/мл (диапазон 761-2860 нг/мл), средняя площадь под фармакокинетической кривой - 5619 нг · ч/мл (диапазон 2609-9428 нг · ч/мл), клиренс - 20,6 л/ч · м² (диапазон 11-38 л/ч · м²), объем распределения - 291 л/м² (диапазон 121- 638 л/м²), а период полувыведения в терминальной фазе - 23,7 ч (диапазон 12-33 ч).

Интрасубъектна вариабельность показателей системной экспозиции паклитаксела была минимальной. Признаков кумуляции паклитаксела при нескольких курсах лечения не было обнаружено.

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

Метаболизм паклитаксела в организме человека не исследован. С мочой в неизмененном виде выводится от 1,3% до 12,6% введенной дозы, что свидетельствует об интенсивном непочечный клиренс. Вероятно, паклитаксел метаболизируется в печени при участии изоферментов системы цитохрома P450 и выводится с желчью. После введения паклитаксела, помеченного радиоактивным изотопом, в среднем 26%, 2% и 6% радиоактивности было экскретироваться с калом соответственно в виде 6 α -гидроксипаклитаксела, 3'-гидроксипаклитаксела и 6 α -3 'р-дигидроксипаклитакселу. Образование этих гидроксированных метаболитов катализируется соответственно изоферментами CYP2C8, CYP3A4 и вместе CYP2C8 + CYP3A4. Влияние нарушений функций почек и печени на фармакокинетику паклитаксела при 3-часовой инфузии формально не изучали. Фармакокинетические показатели у одного пациента, который нуждался гемодиализа и лечился паклитакселом в дозе 135 мг/м² путем 3-часовых инфузий, не отличались от показателей у больных без нарушений функции почек.

При комбинированном применении паклитаксела и доксорубина было отмечено увеличение продолжительности распределения и элиминации доксорубина и его метаболитов. При введении паклитаксела немедленно после доксорубина показатели общей экспозиции доксорубина в плазме

крови были на 30% выше, чем при введении паклитаксела через 24 часа после доксорубицина.

Показания

- Рак яичников (химиотерапия первой линии для лечения рака яичников, а также в комбинации с цисплатином при распространенной форме болезни или при остаточных опухолях (размером более 1 см) после лапаротомии; химиотерапия второй линии метастатического рака яичников при неэффективности стандартной терапии препаратами платины).
- Рак молочной железы (адъювантная химиотерапия больных с поражением лимфатических узлов после стандартной комбинированной терапии антрациклинами или циклофосфамидом, первичная химиотерапия местно или метастатического рака молочной железы в комбинации с антрациклинами или в сочетании с трастузумабом в случае выявленной иммуногистохимическим методом надэкспрессия онкопротеинов HER-2 (3 +) или же при наличии противопоказаний к терапии антрациклинами; монотерапия метастатического рака молочной железы у больных, которые не являются кандидатами на стандартную терапию антрациклинами, или же в случае неэффективности предшествующей терапии антрациклинами).
- Распространен немелкоклеточным раком легких (НМКРЛ) (комбинированная химиотерапия с цисплатином в случае невозможности применения хирургического лечения и / или лучевой терапии).
- Саркома Капоши у больных СПИДом (терапия второй линии распространенной саркомы Капоши в случае неэффективности предшествующей терапии липосомальной антрациклинами).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к паклитаксела или другим компонентам препарата, особенно к масла касторового полиетоксильованой. Паклитаксел противопоказан в период беременности и лактации. Нейтропения до начала лечения (начальное количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$, в случае саркомы Капоши у больных СПИДом количество нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$). Сопутствующие тяжелые неконтролируемые инфекции у больных саркомой Капоши. Тяжелые нарушения функции печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Премедикация циметидином не влияет на клиренс паклитаксела.

При комбинированной химиотерапии первой линии рака яичников паклитаксел необходимо вводить в цисплатина. В этом случае профиль безопасности паклитаксела не отличается от такового при монотерапии. Если же паклитаксел вводится после цисплатина, наблюдается более тяжелая миелосупрессия, а клиренс паклитаксела снижается приблизительно на 20%. Риск развития почечной недостаточности у больных раком яичников, получают комбинированную терапию паклитакселом и цисплатином, выше, чем при монотерапии цисплатином.

Поскольку элиминация доксорубицина и его активных метаболитов может снижаться при сокращении периода времени между приемами паклитаксела и доксорубицина, при первичной химиотерапии метастатического рака молочной железы паклитаксел необходимо вводить через 24 часа после доксорубицина.

Метаболизм паклитаксела частично катализируется изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 системы цитохрома P450. Клинические исследования показали, что главной метаболической трансформацией у человека есть CYP2C8-опосредованное преобразование паклитаксела в 6 α -гидроксипаклитаксел. Сопутствующий прием кетоконазола, мощного ингибитора CYP3A4, не замедляет элиминации паклитаксела из организма, поэтому оба препарата можно применять одновременно без коррекции доз. Информация о потенциально возможном взаимодействии паклитаксела с индукторами и ингибиторами CYP3A4 ограничено, поэтому необходима осторожность при одновременном назначении ингибиторов (например, кетоконазола и других противогрибковых производных имидазола, эритромицин, флуоксетина, гемфиброзила, клопидогреля, циметидина, ритонавира, саквинавира, индинавира и нелфинавира) или индукторов (например рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, эфавиренза, невирапина) изоферментов CYP2C8 и CYP3A4.

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

Особенности применения

Лечение паклитакселом следует осуществлять под наблюдением квалифицированного врача-онколога, имеющего опыт применения

противоопухолевых химиотерапевтических средств. Поскольку возможны серьезные реакции гиперчувствительности, в наличии должно быть соответствующее реанимационное оборудование.

Поскольку возможна экстравазация во время введения препарата, рекомендуется тщательно наблюдать за зоной инфузии по признакам возможной инфильтрации.

Перед введением паклитаксела пациентам необходимо получать премедикацию ГКС, антигистаминными препаратами и антагонистами H₂-рецепторов.

При комбинированном применении с цисплатином паклитаксел следует вводить в цисплатина.

Тяжелые реакции гиперчувствительности, характеризующиеся одышкой, артериальной гипотензией (требующих соответствующих терапевтических мероприятий), ангионевротический отек и генерализованной крапивницей, наблюдались менее чем у 1% больных, получавших паклитаксел после адекватной премедикации. Вероятно, эти симптомы являются гистаминопосредкованными реакциями. В случае появления тяжелых реакций гиперчувствительности применение препарата следует немедленно прекратить и начать симптоматическое лечение, причем не следует повторно вводить препарат.

Угнетение функции костного мозга (преимущественно нейтропения) является главным токсическим эффектом, ограничивающим дозу препарата. Во время лечения паклитакселом необходимо контролировать содержание форменных элементов крови не менее 2 раз в неделю. Повторное введение препарата допускается только после увеличения числа нейтрофилов до уровня $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{л}$ ($\geq 1,0 \times 10^9 / \text{л}$ в случае саркомы Капоши), а тромбоцитов - до уровня $\geq 100 \times 10^9 / \text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9 / \text{л}$ в случае саркомы Капоши). Во время клинических исследований большинство больных с саркомой Капоши получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ).

Риск токсических эффектов (в частности миелосупрессии III-IV степени тяжести) выше у пациентов с нарушениями функции печени. При введении паклитаксела путем 3-часовых инфузий не наблюдается усиление токсических эффектов у пациентов с легкими нарушениями функции печени. Однако при более длительном введении паклитаксела у больных с умеренными нарушениями функции печени может наблюдаться более выраженная миелосупрессия. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует назначать паклитаксел. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением с целью выявления признаков развития глубокой миелосупрессии. На сегодня

недостаточно данных для разработки рекомендаций по коррекции дозы для больных с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести. Информация о лечении паклитакселом больных с тяжелым холестазом отсутствует. Пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не следует лечить паклитакселом.

Тяжелые нарушения проводимости сердца при лечении паклитакселом отмечались редко. При их появлении необходимо назначить соответствующее лечение, а в случае дальнейшего введения препарата следует проводить непрерывный мониторинг функции сердца. Рекомендуется следить за жизненно важными функциями организма во время первого часа введения паклитаксела. При вводе паклитаксела возможно развитие артериальной гипотензии, артериальной гипертензии и брадикардии.

Тяжелые сердечно-сосудистые нарушения чаще наблюдаются у пациентов с немелкоклеточным раком легких, чем у больных раком молочной железы или яичников. Во время клинических исследований был отмечен один случай развития сердечной недостаточности после терапии паклитакселом у пациента с саркомой Капоши, больного СПИДом.

Когда паклитаксел применяют в сочетании с доксорубицином или трастузумабом для первичной химиотерапии метастатического рака молочной железы, необходимо уделять внимание контролю функции сердца. Больные, которые являются кандидатами на такую комбинированную терапию, перед началом лечения должны проходить тщательное кардиологическое обследование, включающее ЭКГ и ЭхоКГ-исследования, а также MUGA-сканирования. В процессе лечения необходимо регулярно контролировать функцию сердца (например, каждые 3 месяца). Такой мониторинг позволяет своевременно выявлять развитие нарушений функции сердца. При принятии решения о частоте контроля функции желудочков необходимо учитывать кумулятивную дозу антрациклинов (в мг / м²). Если результаты исследования свидетельствуют о нарушении функции сердца, даже бессимптомные, необходимо тщательно взвешивать потенциальную пользу от продолжения лечения и возможный риск повреждения сердца, иногда необратимому. В случае продолжения комбинированной химиотерапии необходимо чаще контролировать функцию сердца (каждые 1-2 курса).

Хотя *периферическая нейропатия* является частым побочным эффектом при лечении паклитакселом, тяжелая нейропатия развивается редко. В серьезных случаях рекомендуется снижать все последующие дозы паклитаксела на 20% (на 25% в случае саркомы Капоши).

Периферическая нейропатия может развиваться уже после первого курса терапии и становиться тяжелее при продолжении лечения паклитакселом. Тяжелая нейротоксичность чаще возникала у пациентов, больных немелкоклеточным раком легкого и раком яичников, прошли первую линию химиотерапии паклитакселом в виде 3-часовой инфузии в комбинации с цисплатином, чем у пациентов, получавших отдельно паклитаксел или циклофосфамид с последующим введением цисплатина. Сенсорные нарушения обычно ослабевают или исчезают в течение нескольких месяцев после прекращения терапии паклитакселом. Имеющаяся нейропатия вследствие предыдущей химиотерапии не является противопоказанием для лечения паклитакселом.

Поскольку Паклитаксел «Эбеве» содержит этанол, необходимо учитывать его возможное влияние на центральную нервную систему, а также другие эффекты.

Препарат содержит масло касторовое полиетоксильовану, которая может вызвать тяжелые аллергические реакции.

Необходимо принимать все меры для предотвращения внутриартериального введения паклитаксела, поскольку эксперименты на животных показали тяжелые тканевые реакции после внутриартериального введения препарата.

Были отмечены единичные случаи развития псевдомембранозного колита, особенно у больных, не получавших сопутствующей терапии антибиотиками. Это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике в случае развития тяжелой или персистирующей диареи в процессе или вскоре после лечения паклитакселом.

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

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

При применении паклитаксела в сочетании с другими антинеопластическими препаратами (цисплатином, доксорубицином, трастузумабом) необходимо учитывать рекомендации по применению этих лекарственных средств.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

В период лечения паклитакселом следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Необходимо учитывать, что Паклитаксел «Эбеве» содержит этанол, а некоторые побочные эффекты могут негативно влиять на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Информация о лечении паклитакселом беременных женщин отсутствует. Как и другие цитотоксические препараты, паклитаксел может вредно воздействовать на плод, поэтому его не следует назначать в период беременности. Женщинам и мужчинам следует пользоваться контрацептивными средствами, чтобы предотвратить беременность в период лечения паклитакселом и по крайней мере 6 месяцев после окончания лечения паклитакселом и немедленно информировать врача, если беременность все же наступила. Во время лечения паклитакселом кормление грудью следует прекратить.

В случае необходимости провести криоконсервации спермы у мужчин до начала лечения паклитакселом за возможного развития бесплодия.

Способ применения и дозы

До начала лечения препаратом всем пациентам необходимо получить премедикацию ГКС, антигистаминными препаратами и антагонистами H₂-рецепторов, например, по следующей схеме:

Препарат	Доза	Время приема
Дексаметазон	20 мг перорально або внутривенно (8-20 мг перорально в случае саркомы Капоши)	При пероральном применении: примерно за 6 и 12 часов до введения паклитаксела. При внутривенном введении: за 30-60 минут до введения паклитаксела.
Дифенгидрамин (или эквивалентный антигистаминный препарат)	50 мг внутривенно	За 30-60 минут до введения паклитаксела.

Циметидин или ранитидин	300 мг внутривенно 50 мг внутривенно	За 30-60 минут до введения паклитаксела.
----------------------------	---	---

Раствор паклитаксела необходимо вводить внутривенно капельно с помощью инфузионных систем со встроенными мембранными фильтрами с размером пор $\leq 0,22$ мкм.

Химиотерапия первой линии рака яичников. Рекомендуется комбинированная схема лечения паклитакселом и цисплатином. Согласно продолжительности инфузии рекомендуются две дозы паклитаксела:

- паклитаксел в дозе 175 мг/м² вводить путем внутривенного вливания продолжительностью 3 часа, после чего вводить цисплатин в дозе 75 мг/м²;
- паклитаксел в дозе 135 мг/м² вводить в виде 24-часовой инфузии, после чего вводить цисплатин в дозе 75 мг/м².

Интервалы между курсами лечения - 3 недели.

Химиотерапия второй линии рака яичников. Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м² путем 3-часовых инфузий. Обычно назначают не более 4 курсов с интервалами 3 недели.

Адъювантная химиотерапия рака молочной железы. Паклитаксел назначают после химиотерапии антрациклинами или циклофосфамидом. Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м² путем 3-часовых инфузий. Обычно назначают 4 курса с интервалами между ними 3 недели.

Химиотерапия первой линии рака молочной железы. При комбинированном применении с доксорубицином (в дозе 50 мг/м²) паклитаксел следует вводить через 24 часа после доксорубицина. Рекомендуемая доза паклитаксела - 220 мг/м² при введении путем 3-часовых инфузий. Интервалы между курсами лечения - 3 недели.

При комбинированном применении с трастузумабом паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м² путем трехчасовых инфузий с интервалами между курсами 3 недели. Паклитаксел можно вводить следующий день после введения первой дозы трастузумаба или немедленно после введения последующих доз трастузумаба, если предыдущие дозы хорошо переносились.

Химиотерапия второй линии рака молочной железы. Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м² путем 3-часовых инфузий. Интервалы между курсами лечения - 3 недели.

Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ). Рекомендуются комбинированная схема лечения паклитакселом и цисплатином. Паклитаксел вводить в дозе 175 мг/м² путем 3-часовых инфузий, после чего вводить цисплатин в дозе 80 мг/м². Интервалы между курсами лечения - 3 недели.

Химиотерапия саркомы Капоши у больных СПИДом. Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 100 мг/м² путем 3-часовых инфузий. Интервалы между курсами лечения - 2 недели.

Лечение пациентов с нарушениями функции печени. Недостаточно данных по коррекции дозы для больных с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует назначать паклитаксел.

Лечение пациентов с нарушениями функции почек. Недостаточно данных по коррекции дозы для больных с нарушениями функции почек.

Дальнейшие дозы паклитаксела следует определять индивидуально, в зависимости от переносимости терапии. Следующую дозу паклитаксела можно вводить только после увеличения числа нейтрофилов до уровня $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в случае саркомы Капоши), а тромбоцитов до уровня $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ в случае саркомы Капоши). Больным, у которых была отмечена тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 7 суток и более) или тяжелая периферическая нейропатия, следующие дозы уменьшают на 20% (на 25% в случае саркомы Капоши).

Приготовление раствора для внутривенных инфузий

Концентрат для приготовления раствора для инфузий нужно разводить в асептических условиях 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы или 5% раствором глюкозы в 0,9% растворе натрия хлорида, или 5% раствором глюкозы в растворе Рингера до конечной концентрации 0,3-1,2 мг/мл.

При многократном отборе концентрата из флакона препарат сохраняет микробиологическую, физическую и химическую стабильность до 28 суток при температуре 25 °С.

Растворы для инфузий, приготовленные путем разведения Паклитаксела «Эбеве» 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы, физически и химически стабильными в течение 51 часов в случае хранения при температуре не выше 25 °С и 14 дней при хранении при температуре 2-8 °С. Охлажденный средство может выпадать в осадок, но может восстанавливаться при нахождении

при комнатной температуре (25 ° C). Следует утилизировать флакон, если раствор мутный или если осадок повторно не растворяется. Замораживание не влияет на срок годности. С микробиологической точки зрения раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после приготовления. Если раствор не используется немедленно, по продолжительности и условиями его хранения должен следить пользователь. Обычно время хранения не должен превышать 24 ч при температуре 2-8 ° C, если только раствор не готовился в контролируемых и аттестованных асептических условиях.

Готовые к применению растворы для инфузий могут быть мутными, что обусловлено составом растворителя. Фильтрация не устраняет эту мутность. Раствор для инфузий необходимо вводить через встроенный в инфузионную систему мембранный фильтр с порами размером $\leq 0,22$ мкм. При введении через такую систему заметных потерь активности действующего вещества не наблюдается.

Приготовленные растворы для инфузий не требуют защиты от света.

Поступали отдельные сообщения о выпадении осадка в растворе для инфузий в процессе ввода (обычно в конце 24-часового периода введения). Хотя точные причины образования осадка не были выяснены, вероятно, это явление обусловлено перенасыщением раствора для инфузий. Для снижения риска образования осадка раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после разведения и избегать чрезмерных сотрясаний, вибраций и встряхивания. Инфузионную систему следует тщательно промыть перед использованием. В процессе ввода необходимо регулярно контролировать внешний вид раствора и при обнаружении осадка прекращать инфузию.

Чтобы минимизировать выщелачивания диетилгексилфталату (DEHP) с инфузионных мешков, систем или другого медицинского оборудования из пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ), разбавленные растворы для инфузий следует хранить в посуде из материалов, не содержащих ПВХ (бутылках из стекла, полипропилена, мешках из полипропилена, полиолефина), и вводить через инфузионные системы из полиэтилена. Фильтры можно подключать короткими трубками из поливинилхлорида, это не вызывает значительного выщелачивания DEHP.

Дети

Безопасность и эффективность применения паклитаксела детям не установлены, поэтому паклитаксел не рекомендуется для применения этой категории пациентов.

Передозировка

Симптомы. Основными ожидаемыми осложнениями передозировки угнетение функции костного мозга, периферическая нейропатия, воспаление слизистых оболочек.

Лечение. В случае передозировки следует немедленно прекратить применение препарата и проводить симптоматическое лечение с контролем содержания форменных элементов крови и состояния функций жизненно важных органов. Антидот паклитаксела неизвестен.

Побочные реакции

Если не указано иное, приведенные ниже результаты базируются на совокупных данных по безопасности для 812 пациентов с солидными опухолями, которых лечили монотерапией паклитакселом в клинических исследованиях. Поскольку группа пациентов с саркомой Капоши имеет значительные особенности, в конце этого раздела представлены специальное подразделение, описывает клиническое исследование с участием 107 пациентов с саркомой Капоши.

Если не указано иное, частота и тяжесть зафиксированных неблагоприятных событий в целом были одинаковыми у пациентов, получавших паклитаксел для лечения рака яичников, молочной железы, или немелкоклеточного рака легких. Возраст пациентов не влиял значительным образом на один из обнаруженных видов токсического воздействия препарата.

Тяжелые реакции гиперчувствительности с возможным летальным исходом (такие как артериальная гипотензия, требует лечения, ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, требующих применения бронходилататоров, генерализованная крапивница) наблюдались у 2 пациентов (<1% пациентов). 34% пациентов (17% всех циклов терапии) имели незначительные реакции гиперчувствительности, главным образом приливы и сыпь, которые не требуют терапевтического вмешательства и отмены терапии паклитакселом.

Самым распространенным побочным эффектом при лечении паклитакселом является угнетение функции костного мозга. Тяжелая нейтропения (<500 / мм³) наблюдалась у 28% пациентов, но не сопровождалась случаями лихорадки. Только 1% пациентов имели тяжелую нейтропению в течение ≥ 7 дней. Тромбоцитопения наблюдалась в 11% пациентов. У 3% пациентов количество тромбоцитов снижалась до <50000 / мм³, по меньшей мере один раз во время исследования. Анемия наблюдалась у 64% пациентов, в том числе тяжелая (Hb <5 ммоль / л) у 6% пациентов. Частота и тяжесть анемии зависит от начальных уровней гемоглобина.

Артралгия или миалгия наблюдались у 60% пациентов, в тяжелой форме - у 13% пациентов.

Были отдельные сообщения о случаях синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, часто в сочетании с сепсисом или дисфункцией нескольких органов.

Облысение наблюдалось у 87% пациентов, получавших паклитаксел. Большинство случаев облысения наблюдались в первый месяц после начала лечения паклитакселом. Значительное выпадение волос $\geq 50\%$ ожидает большинство пациентов, которые испытывают облысения.

Местные реакции - в местах инъекций может наблюдаться локальный отек, боль, эритема и индурация. Случайная экстравазация может вызвать целлюлит. Были сообщения о случаях шелушение кожи, иногда связанные с экстравазацией. Возможны изменения пигментации кожи. Имеются единичные сообщения о рецидивах кожных реакций в местах предыдущей экстравазации паклитаксела после следующих введений препарата. Специфическое лечение реакций экстравазации сейчас неизвестно. В некоторых случаях, начало реакции в месте инъекции имели место сразу после длительного вливания или возникали с задержкой в 7-10 дней.

Ниже приведены побочные реакции, которые наблюдались при монотерапии паклитакселом путем 3-часовой инфузии при лечении метастатических форм рака (812 пациентов, проходивших лечение в клинических исследованиях), а также выявленные при постмаркетинговом надзоре*.

По частоте побочные реакции распределены на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (частоту нельзя установить при имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: часто - инфекции (преимущественно мочевого тракта и верхних дыхательных путей, включая простой герпес, оральный кандидоз, фарингит, ринит), в единичных случаях - с летальным исходом; нечасто - септический шок редко* - пневмония, перитонит, сепсис.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, склонность к кровотечениям; редко* - фебрильная нейтропения; очень редко* - острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром неизвестно - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Со стороны иммунной системы: очень часто - незначительные реакции гиперчувствительности (преимущественно приливы и сыпь); нечасто - реакции гиперчувствительности замедленного типа, серьезные реакции гиперчувствительности, требующие принятия терапевтических мероприятий (в частности, артериальная гипотензия, ангионевротический отек, респираторный дистресс, генерализованная крапивница, озноб, боль в спине, боль в груди, тахикардия, боль в животе, боль в конечностях, профузное потоотделение, артериальная гипертензия); редко* - анафилактические реакции; очень редко* - анафилактический шок.

Метаболические расстройства: очень редко - анорексия; неизвестно* - синдром лизиса опухоли.

Психические расстройства: очень редко* - состояние спутанности сознания.

Со стороны нервной системы: очень часто - нейропатия # (преимущественно периферическая нейропатия), парестезии, сонливость часто - депрессия, тяжелая нейропатия # (преимущественно периферическая нейропатия), нервозность, бессонница, нарушение мышления, гипокинезия, нарушение походки, гипестезия, извращение вкуса; редко* - моторная нейропатия (что проявляется в умеренно выраженной слабости дистальных мышц) очень редко* - вегетативная нейропатия # (что приводит к паралитической непроходимости кишечника и ортостатической гипотензии), большие эпилептические припадки («*grand mal*»), судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

Может сохраняться после 6 месяцев отмены паклитаксела.

Со стороны органа зрения: нечасто - сухость глаз, ослабление зрения, дефект поля зрения; очень редко* - поражение зрительного нерва и / или нарушение зрения (мерцательная скотома), особенно у пациентов, получавших дозы, выше рекомендованных; неизвестно* - макулярный отек, фотопсия, плавающее помутнение в стекловидном теле.

Со стороны органов слуха и лабиринта: очень редко* - ототоксические поражения, потеря слуха, шум в ушах, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - брадикардия, тахикардия, повышенное сердцебиение, обмороки; нечасто - застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, блокада и обморок, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия в сочетании с бигеминией, аритмия, экстрасистолия редко - сердечная недостаточность очень редко* - фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия неизвестно* - флебит.

Со стороны сосудистой системы: очень часто - артериальная гипотензия часто - вазодилатация (приливы) нечасто - артериальная гипертензия, тромбоз, тромбофлебит; очень редко* - шок неизвестно* - флебит.

Со стороны дыхательной системы: часто - носовое кровотечение; редко* - одышка, плевральный выпот, интерстициальный пневмонит, фиброз легких, эмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность очень редко* - кашель, легочная гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, воспаление слизистых оболочек, стоматит, боль в животе часто - сухость во рту, язвы во рту, молотый, диспепсия редко* - обструкция кишечника, перфорация кишечника, ишемический колит, острый панкреатит очень редко* - мезентериальный тромбоз, псевдомембранозный колит, эзофагит, запор, асцит, нейтропенический колит, гипогидратация.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко* - некроз печени, печеночная энцефалопатия (отмечены случаи с летальным исходом).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция часто - преходящие незначительные изменения ногтей и кожи, акне нечасто - изменения цвета ногтей; редко* - зуд, сыпь, эритема, отек очень редко* - синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (пациентам, которые получают паклитаксел, необходимо носить соответствующую одежду для защиты от воздействия солнца), фолликулит; неизвестно* - склеродермия, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - артралгия, миалгия; неизвестно* - системная красная волчанка.

Общие нарушения и местные реакции: часто - реакции в месте инъекции (локализованный отек, боль, эритема, индурация, слабость, потерю цвета и отек кожи, случайная экстравазация может вызвать целлюлит, фиброз и некроз кожи) редко* - астения, повышение температуры тела, дегидратация, отек, недомогание. Имеются единичные сообщения о рецидивах кожных реакций в местах предыдущей экстравазации паклитаксела после следующих введений препарата.

Лабораторные показатели: часто - значительное (в 5 раз и более по сравнению с нормой) повышение уровня АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы; нечасто - значительное повышение уровня билирубина редко* - повышение уровня креатинина крови.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: часто - дизурия редко - почечная недостаточность.

Описание некоторых побочных реакций.

У пациенток с раком молочной железы, получивших паклитаксел как вспомогательное лечение после АС по сравнению с пациентками, получавшими только АС, более часто наблюдались признаки нейросенсорной токсичности, реакции гиперчувствительности, артралгия / миалгия, анемия, инфекции, лихорадка, тошнота / рвота и диарея. Однако частота этих явлений отвечала частоте при применении монотерапии паклитакселем, как было указано выше.

Токсическое действие на кровеносную и лимфатическую систему.

Миелосупрессия является главным дозолимитирующим токсическим эффектом. Наиболее существенным проявлением гематологической токсичности была нейтропения. В течение первого цикла лечения тяжелая нейтропения (<500 клеток / мм³) наблюдалась у 20% пациентов. В течение всего периода терапии тяжелая нейтропения наблюдалась у 39% пациентов. Нейтропения, продолжавшаяся более 7 дней, было зафиксировано у 41% больных, и нейтропения, продолжавшаяся в течение 30-35 дней - у 8% пациентов. У всех пациентов, находившихся под наблюдением, гематологические показатели нормализовались в течение 35 суток. Частота возникновения нейтропении класса 4, которая длилась 7 дней и более, составила 22%.

Нейтропеническая лихорадка, связанная с лечением паклитакселем, была отмечена у 14% пациентов, при 1,3% курсов терапии. В процессе лечения паклитакселем было отмечено три септические эпизоды (2,8%), которые привели к летальному исходу.

Тромбоцитопения наблюдалась у 50% пациентов и была тяжелой (<50000 клеток / мм³) в 9% случаев. У 14% пациентов уменьшилось количество тромбоцитов до <75000 клеток / мм³, по меньшей мере, один раз во время лечения. О случаях кровотечения, связанные с паклитакселем, сообщалось в $<3\%$ пациентов, был локализован.

Анемия (Hb <11 г / дл) была отмечена у 61% пациентов и была тяжелой (Hb <8 г / дл) в 10% случаев. 21% пациентов нуждались трансфузий эритроцитарной массы.

Комбинированная химиотерапия.

Паклитаксел с цисплатином.

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

У больных немелкоклеточным раком легких и у больных раком яичников, получавших паклитаксел в течение 3 часов с последующим введением цисплатина, увеличивалась частота возникновения случаев тяжелой нейротоксичности. Периферическая нейропатия может развиваться после первого же курса лечения и усиливаться после следующих введений паклитаксела. Иногда она является причиной отмены терапии паклитакселом. Сенсорная симптоматика ослабевает или исчезает через несколько месяцев после прекращения лечения паклитакселом. Существующая нейропатия вследствие предыдущей терапии не является противопоказанием для лечения паклитакселом.

У пациентов, получавших паклитаксел и цисплатин, повышенный риск развития почечной недостаточности по сравнению с пациентами, получавшими только цисплатином при лечении гинекологических опухолей.

Ниже изложены результаты двух крупных исследований химиотерапии первой линии рака яичника (паклитаксел + цисплатин: более чем 1050 пациенток) двух исследований III фазы лечения первой линии метастатического рака молочной железы одно исследование комбинации с доксорубицином (паклитаксел + доксорубицин: 267 пациенток), другое исследование комбинации с трастузумабом (плановый анализ подпопуляции паклитаксел + трастузумаб 188 пациенток) и двух исследований III фазы лечения поздних стадий немелкоклеточного рака легких (паклитаксел + цисплатин: более 360 пациентов).

У больных раком яичников, получавших химиотерапию первой линии паклитакселом путем 3-часовых инфузий в сочетании с цисплатином, частота и тяжесть нейротоксических эффектов, артралгии / миалгии и реакций гиперчувствительности были выше, чем при лечении циклофосфамидом в сочетании с цисплатином. Частота и тяжесть миелосупрессии были ниже в группе, получавшей паклитаксел путем 3-часовых инфузий в сочетании с цисплатином, чем в группе, получавшей циклофосфамид в сочетании с цисплатином.

При химиотерапии первой линии метастатического рака молочной железы частота и тяжесть нейтропении, анемии, периферической нейропатии, артралгии / миалгии, астении, лихорадки и диареи были выше при введении паклитаксела в дозе 220 мг / м² путем 3-часовых инфузий через 24 часа после введения доксорубина в дозе 50 мг / м² по сравнению с таковыми при стандартной терапии 5-фторурацилом (500 мг / м²), доксорубином (50 мг / м²) и циклофосфамидом (500 мг / м²) (схема FAC). Частота и тяжесть тошноты и рвоты при терапии паклитакселом (220 мг / м²) и доксорубином (50 мг / м²) были ниже, чем при лечении по схеме FAC. Отчасти это может объясняться ГКС.

Паклитаксел с трастузумабом.

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

Паклитаксел с доксорубином.

Нарушения сократительной способности сердца (снижение фракции выброса левого желудочка более чем на 20%) наблюдались у 15% больных метастатическим раком молочной железы, получавших доксорубин в сочетании с паклитакселом, и у 10% больных, получавших стандартную терапию 5-фторурацилом, доксорубином и циклофосфамидом (схема FAC). Частота развития застойной сердечной недостаточности составляла <1% как при лечении паклитакселом в сочетании с доксорубином, так и при стандартной терапии по схеме FAC. В случае комбинированной химиотерапии трастузумабом

и паклитакселом частота и тяжесть нарушений функции сердца у больных, ранее получавших антрациклины, были выше, чем при монотерапии паклитакселом (сердечная недостаточность III функционального класса по классификации NYHA: 10% vs 0%, иногда сердечная недостаточность III -IV функционального класса 2% vs 1%). В редких случаях эти нарушения ассоциировались с летальным исходом. Во всех случаях, кроме упомянутых редких исключений с летальным исходом, пациенты отвечали на адекватную терапию.

Особые группы пациентов

Радиационный пневмонит был зарегистрирован у пациентов, проходивших одновременно лучевую терапию.

Побочные эффекты у больных СПИДом с саркомой Капоши.

За исключением побочных эффектов со стороны системы кроветворения и печени, частота и тяжесть побочных эффектов у пациентов с саркомой Капоши и больных с другими солидными опухолями, получавших монотерапию паклитакселом, были сопоставимыми.

Гепатобилиарной системы: возможно повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы и АСТ у пациентов с нормальными исходными показателями функции печени (более половины из этих пациентов получали ингибиторы протеазы). Иногда наблюдалось значительное повышение указанных показателей.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Флакон из бесцветного стекла, закупорен пробкой из галобутилового каучука с фторполимерным покрытием и алюминиевым обжимным колпачком; по 5 мл (30 мг) во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. НФГ. КГ

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Мондзеештрассе 11 4866 унтер ам Аттерзее, Австрия

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).