

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТАКСОМЕДА
(TAXOMEDA)

Склад:

діюча речовина: паклітаксел

1 мл концентрату містить 6 мг паклітакселу;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовтого кольору злегка в'язкий розчин, вільний від суспензійних часток.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Таксани.

Код АТХ L01C D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Паклітаксел є антими́тотичним агентом, який діє на мікротрубочковий апарат клітини. Він стимулює складання мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує їх, запобігаючи деполімеризації. Внаслідок цього порушується нормальний процес динамічної реорганізації мікротрубочкових мереж, важливий для клітинних функцій на етапах інтерфази і мітозу. Окрім того, паклітаксел спричинює утворення аномальних скупчень або зв'язок мікротрубочок протягом клітинного циклу, а також множинних "зірок" з мікротрубочок під час мітозу.

Фармакокінетика.

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

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

Після введення паклітакселу в дозі 100 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій середній показник C_{max} у 19 хворих із саркомою Капоші становив 1530 нг/мл (діапазон 761-2860 нг/мл), середня площа під фармакокінетичною кривою – 5619 нг·год/мл (діапазон 2609-9428 нг·год/мл), кліренс – 20,6 л/год·м² (діапазон 11-38 л/год·м²), об'єм розподілу – 291 л/м² (діапазон 121-638 л/м²), а період напіввиведення в термінальній фазі – 23,7 год (діапазон 12-33 год).

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

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

Метаболізм паклітакселу в організмі людини остаточно не досліджений. Із сечею в незміненому вигляді виводиться від 1,3 % до 12,6 % уведеної дози, що свідчить про інтенсивний ненирковий кліренс. Ймовірно, паклітаксел метаболізується переважно у печінці за участю ізоферментів системи цитохрому P450 і виводиться з жовчу. Після введення паклітакселу, поміченого радіоактивним ізотопом, у середньому 26 %, 2 % і 6 % радіоактивності було екскретовано з калом відповідно у вигляді 6 α -гідроксипаклітакселу, 3'-р-гідроксипаклітакселу і 6 α -3'-р-дигідроксипаклітакселу. Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується відповідно ізоферментами CYP2C8, CYP3A4 і разом CYP2C8+CYP3A4. Вплив порушень функцій нирок і печінки на фармакокінетику паклітакселу при тригодинних інфузіях формально не вивчався. Фармакокінетичні показники в одного пацієнта, який потребував гемодіалізу і лікувався паклітакселом у дозі 135 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних інфузій, не відрізнялися від показників 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 в плазмі крові були на 30% вищими, ніж при введенні паклітакселу через 24 години після доксорубіцину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак яєчників (хіміотерапія першої лінії у разі поширеної форми хвороби або залишкових пухлин (розміром більше 1 см) після лапаротомії, у комбінації з цисплатином; хіміотерапія другої лінії метастатичного раку яєчників у разі неефективності стандартної терапії препаратами платини).

Рак молочної залози (ад'ювантна хіміотерапія хворих на рак молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів, після лікування антрациклінами і циклофосфамідом; первинна хіміотерапія місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози у комбінації з антрациклінами або у поєднанні 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, які не є кандидатами на стандартну терапію антрациклінами, або ж у разі неефективності попередньої терапії антрациклінами).

Поширений недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ) (комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування та/або променевої терапії).

Саркома Капоші у хворих на СНІД (терапія другої лінії поширеної саркоми Капоші у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до паклітакселу або інших компонентів препарату, особливо макрогліцеролу рицинолеату.

Нейтропенія до початку лікування (кількість нейтрофілів < 1,5 × 10⁹/л, у разі саркоми Капоші у хворих на СНІД кількість нейтрофілів < 1,0 × 10⁹/л).

Серйозні, неконтрольовані інфекції при саркомі Капоші.

Тяжкі порушення функції печінки.

Особливі заходи безпеки.

Інструкції медичному персоналу. При роботі з паклітакселом, як і з іншими антинеопластичними препаратами, необхідно дотримуватись обережності. Приготуванням розчинів для інфузій повинен займатися персонал, який має досвід роботи з відповідними препаратами, у спеціально відведеній зоні, з дотриманням усіх правил асептики. Необхідно користуватися захисним одягом (халатами, шапочками, масками, окулярами й одноразовими

рукавичками). Слід уникати потрапляння розчинів паклітакселу на шкіру та слизові оболонки. Якщо це все ж трапилось, уражені ділянки шкіри слід промити водою з милом. У цих місцях можливе поколювання, жар і почервоніння шкіри. При потрапленні препарату на слизові оболонки їх необхідно ретельно промити водою. При вдиханні розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння в горлі та нудота.

Утилізація. Невикористаний розчин, 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 комбінованій хіміотерапії першої лінії раку яєчників паклітаксел необхідно вводити до цисплатину. У цьому разі профіль безпеки паклітакселу не відрізняється від такого при монотерапії. Якщо ж паклітаксел вводиться 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 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 в 6 α -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 можливу взаємодію паклітакселу з індукторами та інгібіторами CYP3A4 обмежена, тому необхідна обережність при одночасному призначенні інгібіторів (наприклад еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу) або індукторів (наприклад рифампіцину, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу, ефавірензу, невірапіну) ізоферментів CYP2C8 і CYP3A4.

Дослідження фармакокінетики паклітакселу в хворих із саркомою Капоші, які одержували супутню терапію декількома 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 потрібно здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів. Оскільки можливі серйозні реакції гіперчутливості, в наявності має 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 з цисплатином паклітаксел необхідно вводити до цисплатину.

Тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою, артеріальною гіпотензією (що потребують відповідних терапевтичних заходів), ангіоневротичним набряком і генералізованою кропив'ячкою, спостерігалися менш ніж у 1 % хворих, які застосовували паклітаксел після адекватної премедикації. Ймовірно, ці симптоми є гістамінопосередкованими реакціями. У разі

появи тяжких реакцій гіперчутливості застосування препарату необхідно негайно припинити і почати симптоматичне лікування, причому не слід повторно вводити препарат.

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 з саркомою Капоші одержували гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (ГКСФ).

Тяжкі порушення провідності серця під час лікування паклітакселом відзначалися рідко. При їх появі необхідно призначати відповідне лікування, а у разі подальшого введення препарату слід проводити безперервний моніторинг функції серця. Під час введення паклітакселу відзначалися артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія і брадикардія, зазвичай вони є безсимптомними і не вимагають вжиття терапевтичних заходів. Рекомендується частий контроль життєво важливих показників, особливо в 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 застосовується 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, необхідно ретельно зважити потенційну користь від продовження лікування і ризик ушкодження серця, інколи необоротного. У разі продовження комбінованої хіміотерапії необхідно частіше контролювати функцію серця (кожні 1-2 курси).

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 % (25 % у разі саркоми Капоші). Периферична нейропатія може розвинутиися вже після першого курсу терапії і ставати тяжчою при продовженні лікування паклітакселом. Сенсорні порушення звичайно слабшають або зникають протягом декількох місяців після припинення терапії паклітакселом. Наявна нейропатія внаслідок попередньої хіміотерапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

Ризик токсичних ефектів (зокрема мієлосупресії III-IV ступеня тяжкості) вищий у пацієнтів з порушеннями функції печінки. При введенні паклітакселу шляхом тригодинних інфузій не спостерігається посилення токсичних ефектів у пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки. Однак при більш тривалому введенні паклітакселу в 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 доз для хворих з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня. Інформація про лікування паклітакселом хворих з тяжким холестаазом відсутня.

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

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

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

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

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

Препарат не можна заморожувати, оскільки при цьому в ньому може утворюватися осад.

Такий осад зазвичай розчиняється при нагріванні флакона до кімнатної температури (25 °С).

Якщо ж розчин у раніше замороженому флаконі залишається каламутним або в ньому присутній нерозчинний осад, препарат використовувати не можна і такий флакон слід знищити. Охолодження не впливає на термін придатності Таксомеди.

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 в період вагітності. Жінкам та чоловікам слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом і принаймі 6 місяців після закінчення лікування паклітакселом та негайно інформувати лікаря, якщо вагітність все ж таки настала. Під час лікування паклітакселом годування груддю слід припинити. У разі необхідності провести кріоконсервацію сперми до початку лікування паклітакселом через можливий розвиток безпліддя у чоловіків.

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

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

Спосіб застосування та дози.

До початку лікування усі пацієнти повинні отримувати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і антагоністами H₂-рецепторів, наприклад, за такою схемою:

Препарат	Доза	Час прийому
Дексаметазон	20 мг перорально або внутрішньовенно (8-20 мг перорально у разі саркоми Капоші)	При пероральному прийомі – приблизно за 12 і за 6 годин до введення паклітакселу. При внутрішньовенному введенні – 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 з 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/м² поверхні тіла вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, після чого вводити цисплатин у дозі 75 мг/м² поверхні тіла;
- паклітаксел у дозі 135 мг/м² поверхні тіла вводити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, після чого вводити цисплатин у дозі 75 мг/м² поверхні тіла.

Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія другої лінії раку яєчників. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай слід призначати не більше 4 курсів з інтервалами 3 тижні.

Ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози. Паклітаксел призначають після хіміотерапії антрациклінами або циклофосфамідом. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай призначають 4 курси з тритижневими інтервалами між ними.

Хіміотерапія першої лінії раку молочної залози. При комбінованому застосуванні з доксорубіцином (у дозі 50 мг/м² поверхні тіла) паклітаксел слід вводити через 24 години після доксорубіцину. Рекомендована доза паклітакселу – 220 мг/м² поверхні тіла при введенні шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

При комбінованому застосуванні з трастузумабом паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій з тритижневими інтервалами між курсами. Паклітаксел можна вводити наступного дня після введення першої дози трастузумабу або одразу після введення наступних доз, якщо попередні дози трастузумабу добре переносилися.

Хіміотерапія другої лінії раку молочної залози. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія поширеного недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ). Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. Паклітаксел вводять у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій, після чого вводять цисплатин у дозі 80 мг/м² поверхні тіла. Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія саркоми Капоші у хворих на СНІД. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 100 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервали між курсами лікування – 2 тижні.

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

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

Подальші дози паклітакселу слід визначати індивідуально, залежно від переносимості терапії. Наступну дозу паклітакселу можна вводити 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 була відмічена тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом 7 днів і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози зменшують на 20% (25% у разі саркоми Капоші).

Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій.

Концентрат для розчину для інфузій потрібно розводити в асептичних умовах 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози, 5 % розчином глюкози в 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчином глюкози в 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 °С.

Розчини для інфузій, приготовані шляхом розведення Таксомеди 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, є фізично і хімічно стабільними протягом 51 години у разі зберігання при температурі 25 °С і 14 діб у разі зберігання при температурі 5 °С. 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 від 2 до 8 °С, якщо тільки розчин не готувався в контрольованих і атестованих асептичних умовах.

Готові для застосування розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом розчинника. Фільтрування не усуває цю каламутність. Розчин для інфузій необхідно вводити через вбудований в інфузійну систему мембранний фільтр з порами розміром $\leq 0,22$ 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 припинити інфузію.

Щоб мінімізувати вилуговування діетилгексилфталату (ДЕНР) 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 з поліпропілену, поліолефіну), і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можна підключати короткими трубками з полівінілхлориду: це не спричиняє значного вилуговування ДЕНР.

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

Побічні реакції.

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

Побічні реакції при монотерапії паклітакселом.

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

Периферична нейропатія може розвинутися після першого ж курсу лікування і посилюватися після наступних введень паклітакселу. Іноді вона є причиною відміни терапії паклітакселом. Сенсорна симптоматика послаблюється або зникає через кілька місяців після припинення лікування паклітакселом. Існуюча нейропатія внаслідок попередньої терапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

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

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

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

Значне підвищення (у 5 разів і більше порівняно з нормою) рівня аспартатамінотрансферази (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.

З боку скелетно-м'язової системи: дуже часті ($\geq 10\%$) – артралгія, міалгія.

Інфекції та інвазії: дуже часті ($\geq 10\%$) – інфекції (переважно сечового тракту і верхніх відділів дихальних шляхів), у поодиноких випадках з летальним наслідком. Нечасті ($\geq 0,1\%$ – < 1 %) – септичний шок. Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – < 0,1 %) – пневмонія, перитоніт, сепсис.

З боку системи крові і лімфатичної системи: дуже часті ($\geq 10\%$) – мієлосупресія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, кровотечі. Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – < 0,1 %) – фебрильна нейтропенія. Рідкісні (< 0,01 %) – гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

З боку імунної системи: дуже часті ($\geq 10\%$) – слабкі реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипи). Нечасті ($\geq 0,1\%$ – < 1 %) – серйозні реакції гіперчутливості, що вимагають вжиття терапевтичних заходів (такі як, 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). Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – < 0,1 %) – анафілактичні реакції. Рідкісні (< 0,01 %) – анафілактичний шок.

Метаболічні розлади: рідкісні (< 0,01 %) – анорексія.

Психічні розлади: рідкісні (< 0,01 %) – стан сплутаності свідомості.

З боку нервової системи: дуже часті ($\geq 10\%$) – нейротоксичні ефекти (переважно периферична нейропатія). Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – < 0,1 %) – моторна нейропатія (що виявляється в помірно вираженій слабкості дистальних м'язів). Рідкісні (< 0,01 %) – 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: рідкісні (< 0,01 %) – ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома), особливо у пацієнтів, які одержували дози, вищі від рекомендованих.

З боку органів слуху і лабіринту: рідкісні (< 0,01 %) – ототоксичні ураження, втрата слуху, шум у вухах, вертиго.

З боку серцевої системи: часті ($\geq 1\%$ – < 10 %) – брадикардія. Нечасті ($\geq 0,1\%$ – < 1 %) – кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія в поєднанні з бігемінією, атріовентрикулярна блокада і непритомність, інфаркт міокарда. Рідкісні (< 0,01%) – фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія.

З боку судинної системи: дуже часті ($\geq 10\%$) – артеріальна гіпотензія. Нечасті ($\geq 0,1\%$ – < 1 %) – артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт. Рідкісні (< 0,01%) – шок.

З боку дихальної системи: поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) – задишка, плевральний випіт, інтерстиціальний пневмоніт, фіброз легенів, емболія легеневої артерії, дихальна недостатність. Рідкісні ($< 0,01\%$) – кашель.

З боку травної системи: дуже часті ($\geq 10\%$) – нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок. Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) – обструкція кишечника, перфорація кишечника, ішемічний коліт, панкреатит. Рідкісні ($< 0,01\%$) – мезентеріальний тромбоз, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, асцити, нейтропенічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи: рідкісні ($< 0,01\%$) – некроз печінки, печінкова енцефалопатія (відзначені випадки з летальним наслідком).

З боку шкіри і підшкірних тканин: дуже часті ($\geq 10\%$) – алопеція. Часті ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) – транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри. Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) – свербіж, висипи, еритема. Рідкісні ($< 0,01\%$) – синдром Стівенса–Джонсона, епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, кропив'янка, оніхолізіс (пацієнти, які одержують паклітаксел, повинні носити одяг з довгими рукавами і довгі штани для захисту від сонця рук і ніг).

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

Загальні розлади і місцеві реакції: часті ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) – реакції у місцях ін'єкцій (локалізований набряк, біль, еритема, індурація, випадкова екстравазація може спричинити целюліт, фіброз шкіри і некроз шкіри). Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) – астения, підвищення температури тіла, дегідратація, набряк, нездужання.

Лабораторні показники: часті ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) – значне підвищення рівнів АСТ і лужної фосфатази. Нечасті ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) – значне підвищення рівня білірубину. Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) – підвищення рівня креатиніну крові.

Побічні ефекти при комбінованій хіміотерапії.

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

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

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

При хіміотерапії першої лінії паклітакселом шляхом тригодинних 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 хімотерапії паклітакселом і трастузумабом і монотерапії паклітакселом була порівнянною.

Порушення скорочувальної здатності серця (зниження фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 20 %) спостерігалися у 15 % хворих на метастатичний рак молочної залози, які одержували доксорубіцин у поєднанні з паклітакселом, і у 10 % хворих, які одержували стандартну терапію 5-фторурацилом, доксорубіцином і циклофосфамідом (схема FАС). Частота розвитку застійної серцевої недостатності становила < 1 % як при лікуванні паклітакселом у поєднанні з доксорубіцином, так і при стандартній терапії за схемою FАС. У разі комбінованої хімотерапії трастузумабом і паклітакселом частота і тяжкість порушень функції серця у хворих, які раніше одержували антрацикліни, були вищими, ніж при монотерапії паклітакселом (серцева недостатність I-II функціонального класу за класифікацією NYHA у 10 % пацієнтів порівняно з 0 %, серцева недостатність III-IV функціонального класу в 2 % пацієнтів порівняно з 1 %). У поодиноких випадках ці порушення мали летальний наслідок. В усіх випадках, окрім згаданих поодиноких винятків з летальним наслідком, пацієнти відповідали на адекватну терапію.

Побічні ефекти у хворих на СНІД із саркомою Капоші.

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

Пригнічення функції кісткового мозку було головним дозозлімітуючим токсичним ефектом. Найбільш істотним проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Під час першого курсу терапії тяжка нейтропенія (< $0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалася у 20 % пацієнтів. За весь період лікування тяжка нейтропенія була відзначена у 39 % пацієнтів. Тривалість нейтропенії становила більше 7 діб у 41 % хворих і 30-35 діб – у 8 % хворих. В усіх пацієнтів, що перебували під наглядом, гематологічні показники нормалізувалися протягом 35 діб. Частота нейтропенії 4-го ступеня тяжкості тривалістю більше 7 діб 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, а тяжка тромбоцитопенія (< $50 \times 10^9/\text{л}$) – у 9 %. Лише у 14 % хворих кількість тромбоцитів знижувалася нижче рівня $75 \times 10^9/\text{л}$ щонайменше 1 раз у процесі лікування. Епізоди кровотеч, пов'язані з терапією паклітакселом, були відзначені менше 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.

Підвищення рівнів білірубіну, лужної фосфатази і АСТ було відзначено відповідно у 28 %, 43 % і 44 % пацієнтів з нормальними вихідними показниками функції печінки (більше половини з цих пацієнтів одержували інгібітори протеази). Значне підвищення зазначених показників спостерігалася в 1 % випадків.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Макрогліцерол рицинолеат, який входить до складу Таксомеди, може спричинити вилуговування діетилгексилфталату (DEHP) з пластифікованого полівінілхлориду (ПВХ). Інтенсивність цього процесу залежить від тривалості дії і концентрації макрогліцеролу

рицинолеату. 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 5 мл, по 16,7 мл, 50 мл препарату у скляному флаконі. По 1 скляному флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Гаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ / Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Пфаффенридер-штрассе 5, 82515 Вольфратсхаузен, Німеччина/ Pfaffenrieder Strasse 5, 82515 Wolfratshausen, Germany.

Заявник. Альмеда Фармасьютікалс АГ/Almeda Pharmaceuticals AG.

Місцезнаходження заявника. Даммштрассе 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія/ Dammstrasse 19, CH-6300, ZUG, Switzerland.

Дата останнього перегляду.