

**МНН:** Паклитаксел

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

### **Химическое название**

[2aR[2a альфа, 4бета, 4а бета, 6бета, 9альфа(альфаR\*, бетаS\*), 11альфа, 12альфа, 12а альфа, 12b альфа] ] - бета - (бензоиламино) - альфа - гидроксibenзолпропановой кислоты 6, 12b - бис (ацетилокси) - 12 - (бензоилокси) - 2a, 3, 4, 4a, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12в - додекагидро - 4, 11 - диги

[Фармакологическое действие](#)

[Фармакокинетика](#)

[Показания к применению](#)

[Противопоказания](#)

[С осторожностью](#)

[Режим дозирования](#)

[Побочное действие](#)

[Передозировка](#)

[Взаимодействие](#)

[Особые указания](#)

### **Фармакологическое действие**

Противоопухолевое средство растительного происхождения. Влияет на процесс деления клетки, изменяет процесс образования и стабилизации микротрубочек митотического веретена, предотвращает деполимеризацию. Вследствие этого подавляется динамическая реорганизация микротубулярной сети в интерфазе митоза, вызывает появление аномальных пучков микротрубочек на протяжении всего клеточного цикла и множественных звездчатых сгущений (астеров) в течение митоза.

### **Фармакокинетика**

При в/в инфузии в течение 3 ч в дозе 135 мг/кв.м C<sub>max</sub> составляет 2170 нг/мл, AUC - 7952 нг/мл/ч; при введении той же дозы в течение 24 ч - 195 нг/мл/ч и 6300 нг/мл/ч соответственно. C<sub>max</sub> и AUC дозозависимы: при 3 ч инфузии увеличение дозы до 175 мг/кв.м приводит к повышению этих параметров на 68 и 89%, а при 24 ч введении - на 87 и 26% соответственно.

Связь с белками плазмы - 88-98%. Средний объем распределения - 198-688 л/кв.м. Период полураспределения из крови в ткани - 30 мин. Легко проникает и адсорбируется тканями, накапливается преимущественно в печени, селезенке, поджелудочной железе, желудке, кишечнике, сердце, мышцах.

Метаболизируется в печени путем гидроксирования с участием изоферментов цитохрома CYP2D8 (с образованием метаболита - 6-альфа-гидрокси паклитаксел) и

СУРЗА4 (с образованием метаболитов 3-пара-гидроксипаклитаксел и 6-альфа, 3-пара-дигидроксипаклитаксел). Выводится преимущественно с желчью - 90%. При повторных инфузиях не кумулирует.

T1/2 и общий клиренс переменны и зависят от дозы и длительности в/в введения: 13.1-52.7 ч и 12.2-23.8 л/ч/кв.м соответственно. После в/в инфузии (1-24 ч) общее выведение почками составляет 1.3-12.6% от дозы, что указывает на наличие интенсивного внепочечного клиренса. Общий клиренс - 11-24 л/ч/кв.м.

## **Показания к применению**

Рак яичников (терапия первой линии больных с распространенной формой заболевания или остаточной опухолью (более 1 см) после лапаротомии (в комбинации с цисплатином) и терапия второй линии при метастазах после стандартной терапии, не давшей положительного результата).

Рак молочной железы (наличие пораженных лимфатических узлов после стандартной комбинированной терапии (адьювантное лечение); после рецидива заболевания, в течение 6 мес после начала адьювантной терапии - терапия первой линии; метастатический рак молочной железы после неэффективной стандартной терапии - терапия второй линии).

Немелкоклеточный рак легкого (терапия первой линии больных, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии (в комбинации с цисплатином)).

Саркома Капоши у больных СПИДом: вторичная терапия.

Плоскоклеточный рак головы и шеи; переходноклеточный рак мочевого пузыря; рак пищевода, лейкомия (лимфоцитарная, нелимфоцитарная).

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность (в т.ч. к полиоксиэтилированному касторовому маслу), нейтропения (менее 1.5 тыс./мкл, для пациентов с саркомой Капоши и у больных СПИДом - 1 тыс./мкл), сопутствующие тяжелые неконтролируемые инфекции (для лечения саркомы Капоши), беременность, период лактации.

С осторожностью

Тромбоцитопения (менее 100 тыс./мкл) печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелая ИБС, аритмии, инфаркт миокарда (в анамнезе).

## **Режим дозирования**

В/в капельно, в течение 3 ч 1 раз в 3 нед. Раствор перед введением разбавляют до концентрации 0.3-1.2 мг/мл 0.9% раствором NaCl или 5% раствором декстрозы.

При раке яичников - 135-175 мг/кв.м.

При раке молочной железы, немелкоклеточном раке легких - 175 мг/кв.м (возможны длительные инфузии до 24 ч в дозе 135 мг/кв.м, каждые 3 нед).

При Саркоме Капоши - 135 мг/кв.м или по 100 мг/кв.м в течение 3 ч 1 раз в 2 нед.

Повторный курс следует проводить при числе нейтрофилов в периферической крови более 1.5 тыс./мкл и тромбоцитов - более 100 тыс./мкл.

Больным с глубокой нейтропенией (менее 500/мкл) или выраженной периферической невропатией, развившейся на фоне лечения, при проведении повторных курсов необходимо уменьшить дозу на 20%.

Для профилактики развития выраженных аллергических реакций всем больным перед началом введения - 20 мг дексаметазона внутрь или в/м - за 6-12 ч, 50 мг дифенгидрамина в/в и 300 мг циметидина в/в - за 30-60 мин.

## **Побочное действие**

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения, анемия).

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, атаксия, эпилептические припадки типа grand mal, судороги, энцефалопатия, невропатия (периферическая сенсорная, двигательная, вегетативная), парестезии.

Со стороны ССС: снижение или повышение АД, брадикардия, кардиомиопатия, асимптоматическая желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, АВ блокада, обморок, инфаркт миокарда, тромбоз, тромбофлебит, мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия, шок, изменения на ЭКГ.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, эзофагит, мукозит, запор, обструкция и перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит, тромбоз брыжеечной артерии, псевдомембранозный колит, асцит, печеночная энцефалопатия и гепатонекроз, в т.ч. с летальным исходом.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, зуд, сыпь, эритема, фиброз, мультиформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны органов чувств: снижение остроты зрения.

Аллергические реакции: кожная сыпь, "приливы" крови, снижение АД, тахикардия, ангионевротический отек, бронхоспазм, генерализованная крапивница, боль в спине, озноб, анафилактический шок, анафилактические реакции, в т.ч. с летальным исходом.

Лабораторные показатели: повышение активности АСТ, ЩФ, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия.

Местные реакции: боль, отек, эритема, индурация и пигментация кожи в месте введения, флебит, шелушение кожи, воспаление и некроз подкожной клетчатки при экстравазации.

Прочие: анорексия, спутанность сознания, астения, недомогание.

## **Передозировка**

Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая невропатия, мукозиты.

Лечение: симптоматическое.

## **Взаимодействие**

Цисплатин снижает общий клиренс паклитаксела на 20% (при этом более выраженная миелосупрессия наблюдается в случае, когда паклитаксел вводят после цисплатина).

Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. кетоконазол, циметидин, верапамил, диазепам, хинидин, циклоспорин и др.) подавляют метаболизм паклитаксела.

## **Особые указания**

Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, АД, ЧСС и число дыханий (особенно на протяжении первого часа инфузии), ЭКГ-контроль (и до начала лечения).

В случаях развития нарушений АВ проводимости, при повторных введениях необходимо проводить непрерывный кардиоконтроль.

Обладает эмбрио- и фетотоксичностью. Во время лечения необходимо использовать надежные меры контрацепции.

Паклитаксел следует вводить под наблюдением врача стационара или поликлиники, имеющего опыт применения противоопухолевых ЛС, и при наличии условий,

необходимых для купирования осложнений.

Для введения не рекомендуется использовать инфузионные системы из поливинилхлорида. Растворы следует готовить и хранить в стеклянных, полипропиленовых или полиолефиновых системах и вводить через инфузионные системы с внутренней поверхностью из полиэтилена, а также через подсоединенный к системе мембранный фильтр с размером пор не более 0.22 мкм.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.