



ANZATAX™ INJECTION CONCENTRATE

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

1.1 ชื่อยา

Anzatax™

1.2 ความแรง

6 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร

1.3 รูปแบบของยา

ยาเข้มข้นสำหรับละลายเพื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

2.1 ส่วนประกอบตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ: พาคลิแทกเซล (Paclitaxel)

2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ

Anzatax™ Injection Concentrate เป็นสารละลายปราศจากเชื้อประกอบด้วย paclitaxel 6 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเข้มข้นสำหรับละลายเพื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

Anzatax™ Injection Concentrate มีค่า pH 6 ถึง 7 เป็นสารละลายใสถึงสีเหลืองอ่อน ปราศจากอนุภาคที่มองเห็นได้ paclitaxel เป็นสารที่ไม่เข้ากับน้ำอย่างง่าย จึงเตรียมใน PEG-35 castor oil และเอทานอล

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

Anzatax™ Injection Concentrate มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาโรคมะเร็งรังไข่ โดยใช้ร่วมกับสารแพลทินัม (platinum)

Anzatax™ Injection Concentrate มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งรังไข่ระยะแพร่กระจายและมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ภายหลังจากที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

Anzatax™ Injection Concentrate มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer (NSCLC)

Anzatax™ Injection Concentrate มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองโดยให้ต่อจาก doxorubicin และ cyclophosphamide

Anzatax™ Injection Concentrate มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ร่วมกับ trastuzumab (Herceptin) ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่แสดงโมเลกุล HER-2 มากเกิน และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็งแพร่กระจายมาก่อน

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ผู้ป่วยทุกรายควรรับประทานยาลดกรดก่อนให้ paclitaxel เพื่อป้องกันปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินอย่างรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) โดยผู้ป่วยควรได้รับยาลดกรดก่อนล่วงหน้า ดังต่อไปนี้ ก่อนการรักษาในรอบ:

- Dexamethasone 20 มิลลิกรัม รับประทาน 12 ชั่วโมงและ 6 ชั่วโมงก่อนการเริ่มการหยดยา paclitaxel เข้าหลอดเลือด
- Promethazine 25 มิลลิกรัม ถึง 50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด หรือยาต้านฮิสตามีน (H1-antagonist) ตัวอื่นที่เหมาะสมชนิดอื่น 30 นาที ก่อนการเริ่มการหยดยา paclitaxel เข้าหลอดเลือด
- Cimetidine 300 มิลลิกรัม หรือ ranitidine 50 มิลลิกรัม ให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 15 นาที ก่อนการเริ่มการหยดยา paclitaxel เข้าหลอดเลือด 30 นาที

ในการรักษาปฐมภูมิสำหรับมะเร็งรังไข่ แนะนำให้ใช้ paclitaxel ในขนาดยา:

- 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ให้เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ตามด้วย cisplatin 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ควรให้ยาซ้ำทุก 3 สัปดาห์
- 135 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ให้เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตามด้วย cisplatin 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ควรให้ยาซ้ำทุก 3 สัปดาห์

ในการรักษามะเร็งรังไข่ระยะแพร่กระจายหรือมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แนะนำการให้ยา paclitaxel เป็นยาเดี่ยวที่ขนาด 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ควรให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 3 ชั่วโมง

และให้ยาซ้ำทุก ๆ 3 สัปดาห์ เท่าที่ผู้ป่วยจะทนได้ พบผู้ป่วยสามารถทนต่อการรับยา paclitaxel ได้ถึง 9 รอบการรักษา แต่ขณะนี้ยังไม่มีกำหนดจำนวนรอบการรักษา (course) ที่ได้ผลดีที่สุด

ในการรักษาปฐมภูมิหรือทุติยภูมิสำหรับ NSCLC ขนาดยา paclitaxel ที่แนะนำคือ 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ให้เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ชั่วโมง โดยทิ้งช่วงห่าง 3 สัปดาห์ระหว่างรอบ

สำหรับมะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง ขนาดยา paclitaxel ที่แนะนำคือ 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ให้เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 รอบ หลังจากการบำบัดด้วย doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide

สำหรับมะเร็งเต้านมที่แสดงโมเลกุล HER-2 มากเกิน ให้ paclitaxel 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ชั่วโมง โดยทิ้งช่วงห่าง 3 สัปดาห์ระหว่างรอบ เป็นจำนวน 6 รอบ ให้ Herceptin 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้าหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้งจนกว่าโรคจะลุกลาม หลังให้ loading dose ที่ 4 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม อาจเริ่มให้ paclitaxel โดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำในวันถัดไปหลังจากที่ได้รับยา trastuzumab ครั้งแรก หรือให้ยา paclitaxel ทันทีหลังการให้ยา trastuzumab ในครั้งต่อ ๆ ไป หากผู้ป่วยทนต่อยา trastuzumab ได้ดีในการให้ยาครั้งก่อน

การปรับขนาดยา

ขนาดยาครั้งต่อไปของยา paclitaxel ควรให้ตามความสามารถในการทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย ไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย paclitaxel รอบต่อไปจนกว่าจำนวนนิวโทรฟิลของผู้ป่วยมีค่าอย่างน้อย 1.5×10^9 เซลล์/ลิตร (1,500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร) และ จำนวนเกล็ดเลือดมีค่าอย่างน้อย 100×10^9 เซลล์/ลิตร (100,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร) หากเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำรุนแรง (จำนวนนิวโทรฟิลน้อยกว่า 0.5×10^9 เซลล์/ลิตร เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน) หรือมีความผิดปกติที่เส้นประสาทส่วนปลายรุนแรง หรือภาวะเยื่อเมือกอักเสบอย่างรุนแรงระหว่างการรักษาด้วยยา paclitaxel ควรลดขนาดยาลงร้อยละ 20 ในรอบถัด ๆ ไป (ดูหัวข้อ **4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา**) อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อระบบประสาทและความรุนแรงของภาวะนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มขึ้นตามขนาดยาภายในข้อกำหนดขนาดยา paclitaxel เป็นยาต้านมะเร็งชนิดเป็นพิษต่อเซลล์ และเช่นเดียวกับสารประกอบที่อาจเป็นพิษอื่น ๆ ควรระวังในการหยิบจับ paclitaxel ขอแนะนำให้ใช้ถุงมือ มีรายงานความรู้สึกคล้ายเข็มทิ่ม แสบร้อน แดงหลังสัมผัสถูกยาภายนอก หากสารละลาย paclitaxel สัมผัสผิวหนัง ให้ล้างผิวหนังทันทีด้วยสบู่และน้ำให้หมดจด หาก paclitaxel สัมผัสเยื่อเมือก ควรล้างเยื่อเมือกให้หมดจดด้วยน้ำ มีรายงานอาการหายใจลำบาก เจ็บหน้าอก แสบตา เจ็บคอ และคลื่นไส้เมื่อสูดหายใจเอายาเข้าไป เมื่อพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของการรั่วจากหลอดเลือดแล้ว ควรตรวจติดตามตำแหน่งของการหยดยาเข้าหลอดเลือดอย่างใกล้ชิดเพื่อสังเกตว่ามีการรั่วซึมที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการให้ยาหรือไม่

ดื่มน้ำบ่อยๆ:

ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแนะนำการปรับเปลี่ยนขนาดยาในผู้ป่วยที่ตับบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ประชากรเด็ก:

ไม่แนะนำให้ใช้ยา paclitaxel ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา

การเจือจางยา

ต้องเจือจางยา Anzatax™ Injection Concentrate ก่อนหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ด้วยสารละลายสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดดำชนิด 5% glucose หรือ 0.9% sodium chloride

ควรเจือจางให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 0.3 ถึง 1.2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

หลังจากเจือจางยา Anzatax™ Injection Concentrate ลำดับสุดท้ายแล้ว ควรทำให้ยา paclitaxel กระจายตัวโดยการแกว่งวนขวดเบา ๆ ห้ามเขย่า

อย่าให้สารละลาย paclitaxel สัมผัสกับเครื่องมือ สายน้ำเกลือ และอุปกรณ์สำหรับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำที่ทำด้วยพลาสติกโพลีไวนิลคลอไรด์ (PVC) ขณะเตรียมสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือด เตรียมและเก็บสารละลาย paclitaxel ที่เจือจางแล้วในขวดแก้ว หรือในถุงหยดยาเข้าหลอดเลือดดำที่ไม่ได้ทำด้วยพลาสติก PVC ข้อควรระวังเหล่านี้กำหนดขึ้นเพื่อหลีกเลี่ยงการชะละลาย DEHP (di-[2-ethylhexyl] phthalate) ซึ่งเป็นสารก่อพลาสติกออกจากถุงหรือชุดหยดยาเข้าหลอดเลือดดำที่ทำด้วย PVC ควรให้สารละลาย paclitaxel ผ่านทางชุดให้ยาที่ใช้สายโพลีเอทิลีน (เช่น ชุดให้ชนิด Gemini 20) โดยใช้ปั๊ม IMED®

แม้ว่าสารละลาย paclitaxel สำหรับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำที่เตรียมตามวิธีที่แนะนำข้างต้นจะมีความคงตัวทางเคมี 3 วัน ที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) และ 14 วัน ที่ 2 องศาเซลเซียส ถึง 8 องศาเซลเซียส ก็ยังแนะนำให้ใช้สารละลายสำหรับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำทันทีหลังจากการเตรียมเพราะยานี้ปราศจากสารฆ่าเชื้อ ควรให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำให้หมดภายใน 24 ชั่วโมงหลังการเตรียมน้ำยา และควรทิ้งน้ำยาส่วนที่เหลือจากการให้ยาแล้วตามแนวทางสำหรับการทิ้งยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ (ดู การดูแลจัดการและการกำจัดยาที่เหลือใช้) โปรดใช้ยากับผู้ป่วยรายเด็วครั้งเดียวเท่านั้น

ศูนย์ผสมยาซึ่ง:

1. ได้รับใบอนุญาตจาก TGA ให้ผสมผงยาและ/หรือ เจือจางผลิตภัณฑ์ที่เป็นพิษต่อเซลล์ และ
2. มีกระบวนการไร้เชื้อที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้วและมีการตรวจติดตามเทคนิคไร้เชื้อเป็นประจำ

อายุยี่ดอายุการเก็บรักษาข้างตารางต่อไปนี้ได้เมื่อเก็บภายใต้สภาวะที่ระบุ:

สารละลายเจือจาง	เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส		เก็บที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส (แช่เย็น อย่าแช่แข็ง)	
	อุณหภูมิต่ำที่ไม่ได้ทำจาก PVC	ขวดแก้ว	อุณหภูมิต่ำที่ไม่ได้ทำจาก PVC	ขวดแก้ว
0.9% Sodium Chloride สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ	7 วัน	3 วัน	28 วัน	14 วัน
5% Glucose สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ	7 วัน	3 วัน	14 วัน	14 วัน

พบว่าสารละลายที่เตรียมด้วยวิธีนี้มีความคงตัวทางเคมีตามระยะเวลาเหล่านี้ การบริหารยาควรจะหยดเข้าหลอดเลือดให้หมดภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากที่เริ่มหยดยา และควรทิ้งน้ำยาส่วนที่เหลือหลังจากการให้ยา ดังกล่าวตามแนวทางสำหรับการกำจัดยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ อย่าใช้ paclitaxel ถ้ามีการตกตะกอนใด ๆ หรือสารละลายที่เจือจางดูขุ่น

การกรองยา

ควรใช้ตัวกรองที่ติดมากับสายน้ำเกลือ (in-line filter) ซึ่งเป็น microporous membrane ขนาดไม่เกิน 0.2 ไมครอน ในการหยดยา paclitaxel ทุกครั้ง พบว่าทั้งชุดกรองสำหรับต่อเพิ่ม IMED® 0.2 ไมครอน ซึ่งทำจาก polysulfone และตัวกรอง IVEX™ II 0.2 ไมครอน ซึ่งทำจากเซลลูโลส ต่างใช้กับยา Anzatax™ Injection Concentrate ได้

การดูแลจัดการและการกำจัดยาที่เหลือใช้

ควรปฏิบัติตามคำแนะนำที่เกี่ยวข้องว่าด้วยการดูแลจัดการและการกำจัดยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ที่เหลือใช้ที่ตีพิมพ์ไว้

โปรดใช้ความระมัดระวังทุกครั้งที่ยับจับ cytostatic product และปฏิบัติตามขั้นตอนเพื่อป้องกันการสัมผัสถูกยาเสมอ ทั้งนี้รวมถึงการใช้อุปกรณ์ที่เหมาะสม เช่น การสวมถุงมือ การล้างมือด้วยสบู่และน้ำหลังจากหยิบจับผลิตภัณฑ์เช่นนั้น

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยา Anzatax™ Injection Concentrate ในผู้ป่วยที่แสดงปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินต่อ paclitaxel หรือยากลุ่ม taxanes อื่น ๆ

ห้ามใช้ยา Anzatax™ Injection Concentrate ในผู้ป่วยที่มีประวัติปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินต่อ PEG-35 castor oil หรือสูตรยาที่มี PEG-35 castor oil ผสมอยู่ (เช่น ciclosporin for injection concentrate และ teniposide for injection concentrate) หรือตัวยาไม่สำคัญอื่น ๆ

ไม่ควรให้ยา Anzatax™ Injection Concentrate ในผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลตั้งต้นน้อยกว่า 1.5×10^9 เซลล์/ลิตร

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ทั่วไป

ควรให้ paclitaxel ภายใต้การควบคุมดูแลของแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์ในการใช้ยาเคมีบำบัด การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนอย่างเหมาะสมจะเกิดขึ้นได้ต่อเมื่อมีสิ่งอำนวยความสะดวกในการวินิจฉัยและการรักษาที่ดีพอพร้อมมูล

ควรให้ paclitaxel ก่อนสารประกอบ platinum เมื่อให้ร่วมกับสารประกอบ platinum

การให้ยาป้องกันล่วงหน้า

ผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันล่วงหน้า ก่อนการรักษาด้วยยา paclitaxel ทูกรอบเพื่อลดความเป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินเนื่องจากการหลังฮิสตามีน โดยการให้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ (เช่น dexamethasone) ยาต้านฮิสตามีน (เช่น diphenhydramine หรือ promethazine) และ H₂-receptor antagonist (เช่น cimetidine หรือ ranitidine) (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) อาการที่เป็นลักษณะเฉพาะของปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ หายใจลำบากและความดันโลหิตต่ำ ซึ่งต่างก็ต้องได้รับการรักษา angioedema และลมพิษทั่วไป การศึกษาทางคลินิกพบว่า ร้อยละ 2 ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย paclitaxel ประสบภาวะภูมิไวเกินรุนแรง และมีปฏิกิริยาหนึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยรายหนึ่งที่ได้รับการรักษาโดยปราศจากการให้ยาป้องกันล่วงหน้า ห้ามใช้ยา Anzatax™ Injection Concentrate ในผู้ป่วยที่เคยแสดงปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินต่อ paclitaxel แล้ว

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

เนื่องจากความเป็นพิษที่จำกัดขนาดยา paclitaxel คือ ฤทธิ์กดไขกระดูก (bone marrow suppression) ที่ขึ้นกับขนาดการใช้ยา (ภาวะนิวโทรฟิลต่ำเป็นหลัก) จึงไม่ควรให้ paclitaxel แก่ผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลก่อนการรักษาน้อยกว่า 1.5×10^9 เซลล์/ลิตร (1,500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร) หรือจำนวนเกล็ดเลือด (platelet count) น้อยกว่า 100×10^9 เซลล์/ลิตร ควรมีการตรวจสอบจำนวนเม็ดเลือด (blood count) บ่อย ๆ ระหว่างการรักษาด้วย paclitaxel ควรเริ่มรอบการรักษาด้วยยา paclitaxel ครั้งต่อไปควรเมื่อจำนวนนิวโทรฟิลของผู้ป่วยมากกว่า 1.5×10^9 เซลล์/ลิตร (1,500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร) และ จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 100×10^9 เซลล์/ลิตร (100,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)

ถ้ามีภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรงระหว่างการรักษาด้วย paclitaxel (กล่าวคือ จำนวนนิวโทรฟิลน้อยกว่า 0.5×10^9 เซลล์/ลิตร [500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร]) การรักษาในรอบต่อไปควรลดขนาดยาลงร้อยละ 20 ถ้าได้รับการรักษาโดยฉายแสงมาก่อนอาจทำให้เกิดการกดการสร้างเนื้อเยื่อไขกระดูก (myelosuppression) ที่รุนแรงขึ้น มีข้อมูลอยู่น้อยมากจากผู้ป่วยเช่นนั้นในขนาดยาเกิน 135 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

ความเป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

สังเกตพบความดันโลหิตต่ำ ความดันโลหิตสูงและหัวใจเต้นช้าในระหว่างการให้ paclitaxel แต่โดยทั่วไปไม่ต้องรักษา แนะนำให้ตรวจติดตามสัญญาณชีพบ่อย ๆ โดยเฉพาะในระหว่างการหยุดยา paclitaxel เข้าหลอดเลือดในช่วงชั่วโมงแรก ๆ (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

แนะนำให้ตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการนำคลื่นในหัวใจอย่างร้ายแรงและควรเริ่มตรวจติดตามดังกล่าวในผู้ป่วยที่เกิดอาการหรืออาการแสดงของความผิดปกติในระบบหัวใจและหลอดเลือดระหว่างการตรวจติดตามสัญญาณชีพ

มีรายงานความผิดปกติของการนำคลื่นในหัวใจอย่างรุนแรงในระหว่างการบำบัดด้วย paclitaxel แต่พบน้อย ถ้ามีอาการผิดปกติของการนำคลื่นอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการให้ paclitaxel ควรให้การรักษาตามความเหมาะสม และเริ่มต้นและดำเนินการตรวจติดตามด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องในระหว่างการรักษาด้วยยา paclitaxel ต่อไป (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์) สังเกตพบเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดรุนแรงในผู้ป่วย NSCLC บ่อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งรังไข่

เมื่อใช้ paclitaxel ร่วมกับ trastuzumab หรือ doxorubicin ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ควรตรวจติดตามการทำงานของหัวใจ ผู้ป่วยที่จะได้รับยา paclitaxel ตามสูตรการรักษาพร้อมกับยาอื่นข้างต้น ควรเข้ารับการตรวจประเมินการทำงานของหัวใจเพื่อเก็บเป็นค่าตั้งต้น โดยรวมถึงการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจ ECG การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiogram) และ/หรือการสแกน MUGA ทั้งนี้ควรติดตามการทำงานของหัวใจต่อไปในระหว่างการรักษา (เช่น ทุก 3 เดือน) การตรวจติดตามอาจช่วยให้พบผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของหัวใจและแพทย์ที่รักษาควรประเมินปริมาณสะสม (มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ของยาในกลุ่ม anthracycline อย่างรอบคอบเมื่อต้องตัดสินใจว่าจะประเมินการทำงานของหัวใจห้องล่างที่เพียงพอ เมื่อผลการทดสอบบ่งชี้ว่าการทำงานของหัวใจถดถอยลง แม้จะไม่มีอาการก็ตาม แพทย์ที่รักษาควรประเมินประโยชน์ทางคลินิกของการให้ยาต่อไปเทียบกับความเสี่ยงที่จะเกิดความเสียหายของหัวใจซึ่งรวมถึงความเสียหายที่ไม่อาจย้อนกลับได้อย่างรอบคอบ ในกรณีที่ตัดสินใจให้ยาต่อไป ควรตรวจติดตามการทำงานของหัวใจให้บ่อยขึ้น (เช่น ทุกๆ 1-2 รอบการให้ยา)

การแพ้แบบ anaphylaxis และปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินรุนแรง

พบภาวะภูมิไวเกินรุนแรง (ปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactoid ที่มีลักษณะเฉพาะ ได้แก่ หายใจลำบาก และความดันโลหิตต่ำที่ต้องรักษา angioedema และลมพิษทั่วไป) เกิดขึ้นน้อยในผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel ที่ได้รับยาป้องกันล่วงหน้า แต่ปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงตายที่พบน้อยยังเกิดขึ้นได้ แม้ผู้ป่วยจะได้รับยาป้องกันล่วงหน้า มีรายงานพบการเกิดภาวะภูมิไวเกินข้ามกันระหว่าง Anzatax™ และผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ในกลุ่ม taxane ซึ่งอาจรวมถึงการเกิดปฏิกิริยารุนแรง เช่น การแพ้แบบ anaphylaxis เมื่อเริ่มต้นการรักษาด้วย Anzatax™ ควรเฝ้าระวังอาการอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีประวัติของการเกิดภาวะภูมิไวเกินต่อยาในกลุ่ม taxanes อื่น ๆ มาก่อน

เนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินอย่างมีนัยสำคัญ จึงควรเตรียมอุปกรณ์ช่วยเหลือที่เหมาะสมไว้ให้พร้อม ควรสังเกตอาการผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel อย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาทีหลังจากเริ่มการหยดยาเข้าหลอดเลือด และสังเกตอาการบ่อยๆ หลังจากนั้น ในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินรุนแรง ควรหยุดการหยดยา paclitaxel เข้าหลอดเลือดทันทีและให้การรักษาตามความเหมาะสมสำหรับการแพ้แบบ anaphylaxis ไม่ควรให้ยาแก่ผู้ป่วยซ้ำ ไม่ต้องหยุดการบำบัดในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินเล็กน้อย น้อย ๆ เช่น หน้าแดง ปฏิกิริยาที่ผิวหนัง ฯลฯ (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

ระบบทางเดินอาหาร

หากผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel ที่บ่นว่ามีอาการปวดท้องร่วมกับอาการและอาการแสดงอื่น ๆ ควรวินิจฉัยเพื่อตัดเรื่องลำไส้ทะลุออกไป

การก่อมะเร็ง ก่อการกลายพันธุ์ และระบบสืบพันธุ์บกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงความเป็นไปได้ของยา paclitaxel ในสารก่อมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ยาที่มีความคล้ายคลึงกับ paclitaxel เป็นสารก่อมะเร็ง การศึกษาในหลอดทดลอง (ความผิดปกติของโครโมโซมในเม็ดเลือดขาวมนุษย์) และภายในร่างกายด้วยระบบทดสอบสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (การทดสอบผลต่อ micronucleus โดยใช้หนูถีบจักร) แสดงว่า paclitaxel มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ การทดสอบโดย Ames test หรือ CHO/HGPRT gene mutation assay พบว่ายา paclitaxel ไม่ชักนำให้เกิดการกลายพันธุ์ หลังได้รับ paclitaxel ทางหลอดเลือดดำในขนาดยา 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (6 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) แก่หนูขาว พบว่าเจริญพันธุ์ (fertility) ลดลง และเป็นพิษต่อลูกในท้อง การให้ยา paclitaxel ทางหลอดเลือดดำในกระต่ายระหว่างตั้งท้องในช่วงการก่อตัวของอวัยวะของตัวอ่อน (organogenesis) ในขนาดยา 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (33 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) พบความเป็นพิษต่อทั้งแม่และตัวอ่อน

วิธีการใช้ยา

ต้องให้ยา Anzatax™ Injection Concentrate โดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น ห้ามให้ยาโดยตรงเข้าสู่สมอง (intracerebral) ช่องเยื่อหุ้มปอด (intrapleural) หรือช่องท้อง (intraperitoneal) และต้องเจือจาง Anzatax™ Injection Concentrate ก่อนการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ต้องแน่ใจว่าสายยาที่คาไว้อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้อง เพราะอาจเกิดการรั่วจากหลอดเลือด (extravasation) เนื้อตาย (necrosis) และ/หรือ

หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis) ได้เมื่อให้ไม่ถูกต้อง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

ควรสังเกตอาการผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel อย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที หลังจากเริ่มการหยดยาเข้าหลอดเลือดและสังเกตอาการบ่อยๆ หลังจากนั้น ในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินรุนแรง ควรหยุดการหยดยา paclitaxel เข้าหลอดเลือดทันทีและให้การรักษาตามความเหมาะสมดังสำหรับการแพ้แบบ anaphylaxis ไม่ควรให้ยาแก่ผู้ป่วยซ้ำ ไม่จำเป็นต้องหยุดยาในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินเล็กน้อย ๆ เช่น หน้าแดง ปฏิกิริยาที่ผิวหนัง ฯลฯ (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

ในผู้ป่วยบางราย การหยุดการหยดยาเข้าหลอดเลือดชั่วคราวเพียงพอที่จะทำให้อาการกลับเป็นปกติ ผู้ป่วยบางรายอาจต้องบำบัดด้วยยาขยายหลอดลม adrenaline ยาต้านฮิสตามีน และยา corticosteroid ไม่ว่าจะให้เป็นยาเดี่ยว ๆ หรือร่วมกัน

ไตและตับบกพร่อง

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงผลของภาวะไตและ/หรือตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ paclitaxel อย่างไรก็ตาม ควรให้ยา paclitaxel ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่การทำงานของตับลดลง เนื่องจากคาดว่าตับเป็นอวัยวะหลักในเมตาบอลิซึมของยา มีหลักฐานว่า paclitaxel ทำให้เอนไซม์ของตับมีค่าสูงขึ้นอย่างสัมพันธ์กับขนาดยา

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องอาจมีความเสี่ยงสูงขึ้นที่จะเกิดความเป็นพิษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการกีดการทำงานของไขกระดูกที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 ไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าความเป็นพิษของ paclitaxel เพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ชั่วโมงแก่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติเล็กน้อย เมื่อให้ยา paclitaxel โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลานานกว่า 3 ชั่วโมง อาจเห็นการกีดการทำงานของไขกระดูกเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะแนะนำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) จะต้องไม่ให้การรักษาด้วย paclitaxel ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด

ณ เวลานั้นยังไม่มีการรักษาจำเพาะสำหรับปฏิกิริยาเมื่อยารั่วจากหลอดเลือด เนื่องจากความเป็นไปได้ที่อาจเกิดการรั่วจากหลอดเลือดของยานี้ ควรตรวจติดตามตำแหน่งการหยดยาเข้าหลอดเลือดอย่างใกล้ชิดเพื่อสังเกตการรั่วซึมที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการให้ยา

ระบบประสาท

ควรตรวจติดตามผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่เส้นประสาทอยู่ก่อนแล้วอย่างรอบคอบ มีรายงานความผิดปกติที่

เส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่รับยา paclitaxel และความรุนแรงขึ้นกับขนาดยา ควรลดขนาดยา paclitaxel ลงร้อยละ 20 สำหรับรอบการรักษาครั้งต่อ ๆ ไปทั้งหมด ในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติที่เส้นประสาทส่วนปลายรุนแรงระหว่างการรักษา (ดูหัวข้อ **4.8 อาการไม่พึงประสงค์**)

ในผู้ป่วย NSCLC การให้ paclitaxel ร่วมกับซิสพลาติน (cisplatin) ส่งผลให้อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อระบบประสาทสูงกว่าที่พบโดยทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel เป็นยาเดี่ยว ๆ

Paclitaxel ประกอบด้วยเอทานอล 396 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จึงควรระวังผลของแอลกอฮอล์ต่อระบบประสาทส่วนกลางและอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้

เด็กอาจไวต่อผลของเอทานอลมากกว่าผู้ใหญ่

โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบ (Interstitial pneumonia)

การให้ยา paclitaxel ร่วมกับการฉายรังสีที่ปอด ไม่ว่าจะดำเนินการอย่างใดก่อนหรือหลัง อาจมีส่วนทำให้เกิดโรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบ

Pseudomembranous colitis

มีรายงานการเกิด pseudomembranous colitis ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ จึงควรพิจารณาถึงความเป็นไปได้ที่จะเกิดโรคดังกล่าวเมื่อทำการวินิจฉัยแยกโรคในกรณีที่มีอาการท้องร่วงรุนแรงหรือเรื้อรังที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยา paclitaxel หรือหลังการรักษาไม่นาน

เยื่อบุเมือกอักเสบ

มีรายงานการอักเสบของเยื่อบุเมือกที่รุนแรงซึ่งทำให้ต้องลดขนาดยา (ดูหัวข้อ **4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา**)

จักษุวิทยา

มีรายงานว่าความสามารถในการมองเห็นลดลงเนื่องจากภาวะ cystoid macular oedema (CMO) ระหว่างการรักษาด้วยยา paclitaxel รวมทั้งยาในกลุ่ม taxanes อื่น ๆ (ดูหัวข้อ **4.8 อาการไม่พึงประสงค์**) ผู้ป่วยที่การมองเห็นเปลี่ยนแปลงในระหว่างการรักษาด้วยยา paclitaxel ควรได้รับการตรวจทางจักษุวิทยาอย่างรวดเร็ว และครบถ้วน ควรหยุดใช้ยา paclitaxel หากผลการวินิจฉัยยืนยันว่าเกิดภาวะ CMO

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของ paclitaxel ในเด็ก มีรายงานความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) (น้อยมากที่จะเกิดร่วมกับการเสียชีวิต) ในการศึกษาทางคลินิกกับผู้ป่วยเด็กที่

หยดยา paclitaxel เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ในขนาดยาในช่วงตั้งแต่ 350 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ถึง 420 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ความเป็นพิษน่าจะเกิดจากการได้รับเอทานอลในน้ำกระสายยาของ paclitaxel เป็นปริมาณมากด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดเป็นเวลาสั้น การใช้ร่วมกับยาต้านฮิสตามีนอาจทำให้ผลนี้แรงขึ้น แม้ว่าไม่สามารถตัดผลของ paclitaxel เองออกไปได้ ก็ต้องคำนึงด้วยว่าขนาดยาในการศึกษาชิ้นนี้สูงมาก (สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่เกินสองเท่า) เมื่อประเมินความปลอดภัยของ paclitaxel สำหรับการใช้ในประชากรกลุ่มนี้

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

จากผู้ป่วย 2,228 ราย ที่ได้รับ paclitaxel ในการศึกษาทางคลินิก 8 ชิ้น ที่ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในการรักษามะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม มะเร็งเต้านมหรือ NSCLC และผู้ป่วย 1,570 ราย ที่ถูกสุ่มให้ได้รับ paclitaxel ในการศึกษาการใช้ยาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านม ผู้ป่วย 649 ราย (ร้อยละ 17) มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย 49 ราย (ร้อยละ 1) มีอายุ 75 ปีขึ้นไป การศึกษาส่วนใหญ่พบการกดไขกระดูกอย่างรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุบ่อยขึ้น การศึกษาบางชิ้นพบความผิดปกติที่เส้นประสาทรุนแรงในผู้สูงอายุบ่อยขึ้น การศึกษาทางคลินิก 2 ชิ้นในกลุ่ม NSCLC พบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่รักษาด้วย paclitaxel มีอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้น ประสิทธิภาพโดยประมาณในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยกว่าดูเหมือนจะไม่ต่างกัน อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิผลให้แน่ชัดได้ เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุในการศึกษามีจำนวนน้อย ในการศึกษาการรักษามะเร็งรังไข่ด้วยทางเลือกแรก (first line) พบว่าผู้ป่วยสูงอายุมีค่าเฉลี่ยมัธยฐานของการรอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า แต่ไม่มีค่าบ่งชี้ประสิทธิผลอื่นใดที่โน้มเอียงไปทางกลุ่มอายุน้อยกว่า

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

Cisplatin:

แบบแผนการให้ยา paclitaxel ที่แนะนำเมื่อให้เป็นยาเคมีบำบัดลำดับแรกในการรักษามะเร็งรังไข่คือให้ยา paclitaxel ก่อนยา cisplatin โดยเมื่อให้ยา paclitaxel ก่อนยา cisplatin ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา paclitaxel จะสอดคล้องกับที่ได้รับรายงานเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว ถ้าได้รับการรักษาด้วย cisplatin มาก่อนการรักษาด้วยยา paclitaxel จะเพิ่มความรุนแรงของการกดการสร้างเนื้อเยื่อไขกระดูกมากกว่าเมื่อให้ paclitaxel ก่อน cisplatin ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cisplatin มาก่อน clearance ของยา paclitaxel จะลดลงประมาณร้อยละ 20 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel และ cisplatin อาจมีความเสี่ยงต่อโรคไตวายเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ยา cisplatin เพียงตัวเดียวในการรักษามะเร็งทางนรีเวช

Doxorubicin:

สังเกตพบผลจากลำดับการให้ยา ซึ่งแสดงออกเป็นภาวะนิวโทรฟิลต่ำและปากอักเสบที่รุนแรงมากขึ้นจากการใช้ paclitaxel ร่วมกับ doxorubicin เมื่อให้ paclitaxel ก่อน doxorubicin และหยดยาเข้าหลอดเลือดนานกว่าเวลาที่แนะนำไว้ (ให้ paclitaxel เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ให้ doxorubicin เป็นเวลา 48 ชั่วโมง) ระดับ doxorubicin (และ doxorubicinol ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์) ในพลาสมาอาจเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ paclitaxel

และ doxorubicin ร่วมกัน และเมื่อให้ยาในเวลาใกล้เคียงกัน ในกรณีที่ใช้ paclitaxel เป็นการรักษาลำดับแรกของโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม ควรให้ยา paclitaxel 24 ชั่วโมงหลังจากให้ยา doxorubicin (ดูหัวข้อ **4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา**) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาที่ฉีด doxorubicin โดยตรงคราวเดียว ร่วมกับการหยุด paclitaxel เข้าหลอดเลือดนาน 3 ชั่วโมง ไม่พบว่าลำดับการได้รับยามีผลต่อแบบแผนความเป็นพิษ

Cimetidine:

การให้ยา cimetidine เป็นยานำ (premedication) ไม่ส่งผลต่อการกำจัดยา paclitaxel ออกจากร่างกาย

ยาที่เมตาบอลิซึมที่ตับ:

CYP2C8 และ CYP3A4 ซึ่งเป็น cytochrome P450 isoenzyme เร่งปฏิกิริยาเมตาบอลิซึมของ paclitaxel เป็นบางส่วน การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยน paclitaxel ไปเป็น 6 α -hydroxypaclitaxel โดย CYP2C8 เป็นกระบวนการเมตาบอลิซึมหลักในมนุษย์ การให้ ketoconazole ซึ่งทราบกันดีว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 พร้อมกับยา paclitaxel ไม่มีผลยับยั้งการกำจัด paclitaxel ในผู้ป่วย จึงใช้ยาทั้งสองร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา ข้อมูลเพิ่มเติมว่าด้วยอันตรกิริยาระหว่างยา paclitaxel และสารตั้งต้น/สารยับยั้ง CYP2C8 และ 3A4 ยังมีอยู่จำกัด จึงควรระมัดระวังเมื่อให้ยา paclitaxel ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง (เช่น erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, deferasirox, trimethoprim) หรือกระตุ้น (เช่น rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, efavirenz, nevirapine, St John's wort) CYP2C8 หรือ 3A4

ในการศึกษา paclitaxel ร่วมกับ trastuzumab (Herceptin) ทางคลินิก ความเข้มข้นของ trastuzumab ต่ำสุดในซีรัมเฉลี่ยสูงขึ้นอย่างสม่ำเสมอ 1.5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นของ trastuzumab ในซีรัมเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม anthracycline บวกกับ cyclophosphamide (AC)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ paclitaxel ที่เป็นการปวดข้อหรือปวดกล้ามเนื้อ ดูเหมือนจะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วยที่รักษาร่วมกับ filgrastim (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)

4.6 ภาวะเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ภาวะมีบุตรยากในสตรีและผู้ชาย

จากผลการศึกษาในสัตว์ Anzatax™ อาจก่อให้เกิดภาวะมีบุตรยากในสตรีและผู้ชายในวัยเจริญพันธุ์ ผู้ป่วยชายควรขอคำปรึกษาเกี่ยวกับการแช่แข็งเพื่อเก็บรักษาเชื้ออสุจิก่อนที่จะได้รับการรักษาด้วย paclitaxel เนื่องจากความเป็นไปได้ของการเกิดภาวะไม่เจริญพันธุ์

การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ (Category D¹)

Paclitaxel เป็นสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ ซึ่งสามารถก่อให้เกิดการแท้งบุตรโดยธรรมชาติ (spontaneous abortion) การสูญเสียทารกในครรภ์ และความพิการแต่กำเนิด และอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ เมื่อให้แก่วัยตั้งครรภ์ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ paclitaxel ในระหว่างตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่ว่ามีความจำเป็นอย่างชัดเจน จากการศึกษาพบว่ายา paclitaxel เป็นพิษต่อตัวอ่อนและลูกในท้องของกระต่าย เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาด 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (33 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) เมื่อให้ยาในขณะที่มีการก่อตัวของอวัยวะของตัวอ่อน ยา paclitaxel เป็นพิษต่อตัวอ่อนของหนูขาว (rat) ในขนาดยา 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (6 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ลดภาวะเจริญพันธุ์ และก่อความเป็นพิษต่อลูกในท้องหนูขาว การตรวจเผยให้เห็นว่าไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงภายนอกโดยรวม การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่ออ่อนหรือการเปลี่ยนแปลงทางกระดูก ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์

สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรตรวจการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มการรักษาด้วย AnzataxTM ควรแนะนำเป็นอย่างยิ่งให้สตรีเหล่านี้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพตลอดช่วงการรักษาและต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อยหกเดือนหลังจากที่ได้รับ AnzataxTM ครั้งสุดท้าย หากใช้ paclitaxel ในระหว่างตั้งครรภ์หรือหากผู้ป่วยเกิดตั้งครรภ์ขึ้นในขณะที่ได้รับยานี้ ควรแจ้งผู้ป่วยถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้

สตรีหรือผู้ชายที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์

ผู้ชาย

จากข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษทางพันธุกรรมและการสืบพันธุ์ในสัตว์ แนะนำให้เพศชายใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพเพื่อหลีกเลี่ยงการก่อกำเนิดบุตรในระหว่างการรักษาและต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อยสามเดือนหลังจากที่ได้รับ AnzataxTM ครั้งสุดท้าย

สตรี

ควรแนะนำให้สตรีวัยเจริญพันธุ์ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพเพื่อหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษาและต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อยหกเดือนหลังจากที่ได้รับ AnzataxTM ครั้งสุดท้าย

การใช้ยาในสตรีที่ให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่ามี การขับ paclitaxel ขับออกมาทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ หลักฐานจากยาหลายตัวบ่งชี้ว่าน่าจะขับ paclitaxel ออกมาทางน้ำนมได้แต่ยังไม่ทราบแน่ชัด ควรหยุดให้นมบุตรระหว่างการรับการรักษาเพราะทารกที่ได้รับยาอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงได้

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีและทำงานกับเครื่องจักร

¹ Category D: ยาซึ่งทำให้ สงสัยว่าทำให้ หรืออาจมีความเป็นไปได้ว่าจะทำให้อุบัติการณ์ของรูปพิการของทารกในครรภ์มนุษย์หรือความเสียหายอันผันกลับไม่ได้เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ยังอาจมีผลทางเภสัชวิทยาอันไม่พึงประสงค์ด้วย

ยังไม่มีการประเมินผลของยานี้ต่อความสามารถในการขับขีและ การใช้เครื่องจักรของบุคคลในการขึ้น ทะเบียนยาคครั้งนี้ ผู้ป่วยควรระวังจากการขับรถหรือใช้เครื่องจักรจนกว่าจะทราบแน่ชัดว่ายา paclitaxel ไม่ส่งผลในแง่ลบต่อความสามารถเหล่านี้ โปรดทราบว่า paclitaxel มีส่วนประกอบของเอทานอล

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลต่อไปนี้อิงตามประสบการณ์ของผู้ป่วย 812 ราย ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3 ความถี่และความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์โดยทั่วไประหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel สำหรับการรักษามะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม และมะเร็งปอด ไม่มีผลที่สังเกตพบได้ได้รับอิทธิพลจากอายุอย่างชัดเจน หากไม่ได้กล่าวไว้เป็นอื่น ตัวเลขร้อยละ (หากมี) จะอิงตามอุบัติการณ์ที่สังเกตพบจากแบบแผนการให้ยาที่แนะนำ อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาอาจสูงขึ้นหากใช้แบบแผนการให้ยาอื่น

การศึกษาขนาดใหญ่แบบมีการสุ่มในโรคมะเร็งรังไข่ และการศึกษาระยะที่ 3 ในโรค NSCLC 2 ชั้น ศึกษาความปลอดภัยของการใช้ paclitaxel/platinum ร่วมกัน หากไม่ได้กล่าวไว้เป็นอื่น การใช้ paclitaxel ร่วมกับยากลับ platinum ไม่ส่งผลให้ลักษณะความปลอดภัย paclitaxel แบบที่ใช้เป็นยาเดี่ยวเปลี่ยนแปลงไปในระดับที่มีความสำคัญทางคลินิก

อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานไว้เป็นผลที่เกิดขึ้นในระหว่างหรือหลังจากการบำบัดรอบแรก และจัดกลุ่มไว้ตามความถี่ดังเกณฑ์ต่อไปนี้เมื่อเป็นไปได้

พบบ่อยมาก: มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10

พบบ่อย: มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 และน้อยกว่า 1/10

พบไม่บ่อย: มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1000 และน้อยกว่า 1/100

พบน้อย: มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10000 และน้อยกว่า 1/1000

พบน้อยมาก: น้อยกว่า 1/10000

ระบบหัวใจและหลอดเลือด

พบบ่อยมาก: ความดันโลหิตต่ำ

พบบ่อย: หัวใจเต้นช้าผิดปกติ ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (รีโพลาร์ไรเซชันแบบไม่จำเพาะและหัวใจเต้นเร็วผิดปกติเหตุปุ่่มไซนัส)

พบไม่บ่อย: ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (การเต้นก่อนกำหนด) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy)

พบน้อย: กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด โรคหัวใจล้มเหลว (มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดอื่นแล้วโดยเฉพาะกลุ่ม anthracyclines)

เกิดเหตุการณ์ทางระบบและหลอดเลือดรุนแรงที่อาจเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยา paclitaxel ทั้งหมด 6 กรณี ซึ่งรวมถึง ภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วกว่าปกติแบบไม่แสดงอาการ หัวใจเต้นเร็วผิดปกติพร้อมกับลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เกิดเป็นคู่ ๆ (bigeminy) atrioventricular block (ผู้ป่วย 2 ราย) และการหมดสติชั่วคราว (ผู้ป่วย 2 ราย รายหนึ่งเกี่ยวเนื่องกับความดันโลหิตต่ำรุนแรงและหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจตีบซึ่งส่งผลให้เสียชีวิต) ปฏิกริยาความดันโลหิตต่ำรุนแรงเกี่ยวเนื่องกับปฏิกริยาภาวะภูมิไวเกินร้ายแรงและต้องเข้ารับการรักษา นอกจากนี้ยังพบภาวะหัวใจล้มเหลวและ sinus bradycardia

โลหิตวิทยา

พบบ่อยมาก: การกดไขกระดูก ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ไข เลือดออก ภาวะเลือดจาง ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (โดยรวมแล้วผู้ป่วยร้อยละ 52 ประสบภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 ที่รุนแรง และร้อยละ 56 มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำรุนแรงระดับ 3/4 ในการรักษารอบแรก จำนวนนิวโทรฟิลลดลงต่ำสุดที่เวลามัธยมฐาน 11 วัน หลังจากการให้ paclitaxel)

พบบ่อย: ภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับไข (เกี่ยวเนื่องกับการเกิดการติดเชื้อซึ่งรวมถึง UTI และ URTI)

พบน้อย: การเกิดภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (septic) 5 กรณี ซึ่งเกี่ยวข้องกัภาวะนิวโทรฟิลต่ำรุนแรง เนื่องมาจากการให้ paclitaxel ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิต

ผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีบำบัดหรือการบำบัดด้วย cisplatin มาก่อน เกิดการกดไขกระดูกบ่อยกว่า และมักมีความรุนแรงมากกว่า (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และ 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ)

ตับและทางเดินน้ำดี

พบบ่อยมาก: เอนไซม์ alkaline phosphatase สูงขึ้น aspartate transaminase (AST) สูงขึ้น alanine transaminase (ALT) สูงขึ้น

พบบ่อย: บิลิรูบินสูงขึ้น

พบน้อย: การตายของเซลล์ตับ (hepatic necrosis) (นำไปสู่การเสียชีวิต) อาการทางสมองเนื่องจากตับ (hepatic encephalopathy) (นำไปสู่การเสียชีวิต)

ภาวะภูมิไวเกิน

พบบ่อยมาก: หน้าแดง ผื่น

พบบ่อย: หายใจลำบาก ความดันโลหิตต่ำ อาการเจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ

พบไม่บ่อย: ปฏิกริยาภาวะภูมิไวเกินที่สำคัญที่จำเป็นต้องรับการรักษา (เช่น ความดันโลหิตต่ำ angioneurotic oedema หลอดลมหดเกร็ง การหายใจติดขัด ลมพิษทั่วตัว บวมหน้า ปวดหลัง ปวดแขนหรือขา หนาวสั่น ภาวะหลังเหงื่อมาก).

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต

พบบ่อยมาก: การติดเชื้อ

พบไม่บ่อย: ซ็อกเหตุพิษติดเชื้อในเลือด

ระบบทางเดินอาหาร

พบบ่อยมาก: คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง เยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบ (อาการเหล่านี้มักมีระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางเมื่อให้ในขนาดยาที่แนะนำ)

พบน้อย: ลำไส้ทะลุ (พบภาวะลำไส้ทะลุในผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel หลายราย ควรวินิจฉัยเพิ่มเติมให้แน่ใจว่าไม่ใช่ภาวะลำไส้ทะลุเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel บ่นปวดท้องพร้อมกับมีอาการและอาการแสดงอื่น ๆ)

มีรายงานลำไส้เล็กและใหญ่อักเสบโดยมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำด้วย

ความผิดปกติในระบบหลอดเลือด

พบบ่อยมาก: ความดันโลหิตต่ำ

พบไม่บ่อย: ความดันโลหิตสูง ลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด

กล้ามเนื้อและกระดูก

พบบ่อยมาก: ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ (อาการมักเป็นชั่วคราวโดยปรากฏอาการนี้ใน 2 - 3 วันหลังจากการให้ paclitaxel และอาการจะหายไปภายในไม่กี่วัน)

ระบบประสาท

พบบ่อยมาก: ความผิดปกติที่เส้นประสาทส่วนปลาย (เกิดความผิดปกติที่เส้นประสาทส่วนปลายและขึ้นอยู่กับขนาดยาโดยที่ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมีความเป็นพิษในระดับ 1 ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยมีความเป็นพิษในระดับ 2 และร้อยละ 2 ของผู้ป่วยมีความเป็นพิษในระดับ 3 เมื่อได้รับขนาดยาที่แนะนำ ในการให้ยาขนาดสูง ๆ พบความผิดปกติที่เส้นประสาทในผู้ป่วยร้อยละ 87 ความรุนแรงของอาการยังเพิ่มขึ้นตามขนาดยาด้วย ผู้ป่วยร้อยละ 4 ประสบอาการรุนแรงในขนาดยาที่แนะนำ เทียบกับร้อยละ 10 ในขนาดยาสูงกว่า อาการทางระบบประสาทอาจเกิดขึ้นหลังจากการให้ยาครั้งแรก และรุนแรงขึ้นเมื่อได้รับ paclitaxel เพิ่มขึ้น ความผิดปกติที่เส้นประสาทส่วนปลายเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 2 ต้องหยุดยา อาการด้านการรับสัมผัสมักดีขึ้นหรือหายไปภายในหลายเดือนหลังจากการหยุดยา paclitaxel)

พบน้อย: ความผิดปกติที่เส้นประสาทตาและ/หรือสายตา (การมองเห็นแสงสว่างแตกเป็นแฉก ๆ ขยายเป็นวงกว้างล้อมรอบภาพที่มีมืดไป [scintillating scotomata]) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาสูงกว่าที่แนะนำ โดยทั่วไปผลเหล่านี้ผันกลับได้ ความผิดปกติที่เส้นประสาทเคลื่อนไหว (motor neuropathy) ซึ่งทำให้เกิดการอ่อนแรงเล็กน้อยของแขนขา (minor distal weakness) และความผิดปกติที่เส้นประสาทในระบบ

ประสาทอัตโนมัติ (autonomic neuropathy) ซึ่งเป็นผลให้เกิดภาวะลำไส้ไม่ทำงาน (paralytic ileus) และความดันโลหิตต่ำเมื่อยืนขึ้น (orthostatic hypotension)

ผิวหนังและรยางค์

พบบ่อยมาก: หัวล้าน

พบน้อย: การเปลี่ยนแปลงของเล็บและผิวหนัง (ไม่รุนแรงและเป็นชั่วคราว) ผิวหนังอักเสบหลังจากรังสีบำบัด recall dermatitis

เฉพาะที่: มีรายงานหลอดเลือดดำอักเสบหลังจากการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ มีรายงานการรื้อจากหลอดเลือดที่นำไปสู่อาการบวม ปวด แดง และเกิดก้อนแข็ง บางครั้ง การรื้อจากหลอดเลือดอาจทำให้เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ (cellulitis) ผิวหนังอาจเปลี่ยนสีได้

ความผิดปกติทั่วไปและอาการบริเวณที่ฉีดยา

พบบ่อยมาก: เยื่อเมือกอักเสบ

พบบ่อย: ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา รวมถึงอาการบวม ปวด แดง เกิดก้อนแข็ง บางครั้งการรื้อจากหลอดเลือดระหว่างการใช้ยาอาจทำให้เกิดเซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ

ปฏิกิริยาที่ตำแหน่งฉีดซึ่งรวมถึงปฏิกิริยาเนื่องจากการรื้อจากหลอดเลือดด้วยมักไม่รุนแรง และมักมีอาการแดง กดเจ็บ อาการผิวหนังเปลี่ยนสีหรือการบวม ณ ตำแหน่งฉีด พบปฏิกิริยาเหล่านี้หลังจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือด 24 ชั่วโมง บ่อยกว่าการหยุดยาเข้าหลอดเลือด 3 ชั่วโมง มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังซ้ำ ณ ตำแหน่งที่เกิดการรื้อจากหลอดเลือดก่อนหน้าหลังได้รับ paclitaxel ณ ตำแหน่งอื่น หรือที่เรียกว่า “recall” แต่พบได้น้อย

มีการได้รับรายงานเหตุการณ์รุนแรงกว่านั้น เช่น หลอดเลือดดำอักเสบ เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ เกิดก้อนแข็ง ผิวหนังลอก เนื้อตายและพังผืดจากการแผ่รังสีความปลอดภัยในการใช้ paclitaxel ต่อเนื่อง แต่พบได้น้อย ปฏิกิริยาที่ตำแหน่งฉีดในบางกรณีเกิดขึ้นในระหว่างการหยุดยาเข้าหลอดเลือดเป็นเวลานานหรือล่าช้าออกไปหนึ่งสัปดาห์ถึง 10 วัน

ปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบการรักษาที่จำเพาะเจาะจงต่อปฏิกิริยาที่รื้อจากหลอดเลือด เมื่อพิจารณาจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดการรื้อจากหลอดเลือด ควรตรวจติดตามตำแหน่งการหยุดยาเข้าหลอดเลือดอย่างใกล้ชิดเพื่อสังเกตการรื้อซึมที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการให้ยา

มีรายงานปอดอักเสบจากรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัดในควบคู่กัน

ประสบการณ์หลังวางจำหน่าย

พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมดังต่อไปนี้ในการใช้ paclitaxel หลังได้รับอนุมัติทะเบียน เนื่องจากรายงานปฏิกิริยาเป็นไปโดยสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่มีขนาดไม่แน่นอน จึงไม่สามารถคำนวณความถี่ที่แน่นอนหรือพิสูจน์ความสัมพันธ์แบบมีเหตุและผลกับปริมาณยาที่ได้รับได้เสมอไป

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต:

ปอดบวม ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

ความผิดปกติทางหัวใจ:

Atrial fibrillation (หัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัว) ภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ (supraventricular tachycardia) ความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง หัวใจห้องล่างล้มเหลว

ความผิดปกติทางโลหิตวิทยา:

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดไมอีลอยด์เฉียบพลัน myelodysplastic syndrome

ความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน:

ปฏิกิริยาแบบ anaphylactic (ที่มีผลลัพธ์ที่เป็นอันตรายถึงตาย) ช็อกแบบ anaphylactic มีรายงานพบภาวะภูมิไวเกินข้ามกันระหว่าง Anzatax™ และยากลุ่ม taxanes อื่น ๆ

ความผิดปกติด้านเมตาบอลิซึมและโภชนาการ:

เบื่ออาหาร tumour lysis syndrome

ความผิดปกติทางจิตเวช:

ภาวะสับสน

ความผิดปกติในระบบหลอดเลือด:

ช็อก

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ช่องอก และอวัยวะระหว่างปอด:

หายใจลำบาก น้ำซึมซ่านในช่องเยื่อหุ้มปอด การหายใจล้มเหลว การอักเสบของผนังถุงลม พังผืดที่ปอด ภาวะสิ่งหลุดอุดหลอดเลือดปอด ไอ

ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร:

ลำไส้อุดตัน ลำไส้ทะลุ ลำไส้ใหญ่อักเสบขาดเลือด ตับอ่อนอักเสบ การอุดตันของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ ลำไส้ใหญ่อักเสบแบบ pseudomembranous colitis หลอดอาหารอักเสบ ท้องผูก ท้องมาน

ความผิดปกติทางประสาทวิทยา:

ความผิดปกติที่เส้นประสาทของระบบประสาทอัตโนมัติ (ส่งผลให้เกิดภาวะลำไส้ไม่ทำงานและความดันโลหิตต่ำเมื่อยืนขึ้น) การชักแบบกรงด์มาล (grand mal seizure) การชักแบบอื่น ๆ อาการทางสมอง เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ภาวะกล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paresthesia) ความรู้สึกไวเกิน

ความผิดปกติในตา:

อาการเห็นแสงวาวคล้ายแสงฟ้าแลบ จุดดำลอยไปมาในตา cystoid macular oedema, macular oedema.

ความผิดปกติของหูและหูชั้นใน:

การสูญเสียการได้ยิน หูอื้อ อาการบ้านหมุน ความเป็นพิษต่อหู

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง:

Stevens-Johnson syndrome, epidermal necrolysis, erythema multiforme, ผิวหนังอักเสบหลุดลอก ลมพิษ เล็บกร่อน (ผู้ป่วยที่กำลังบำบัดอยู่ควรป้องกันมือและเท้าไม่ให้ถูกแสงแดด) คัน ผื่น ผิวแดง หลอดเลือดดำอักเสบ เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ ผิวหนังลอก เนื้อตาย พังผืด กลุ่มอาการมือและเท้าแดง (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)

ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อและโครงกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน:

โรคเอสแอลอี (Systemic lupus erythematosus) โรคผิวหนังแข็ง

ค่าทางห้องปฏิบัติการ:

Creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น

ความผิดปกติทั่วไปและอาการ ณ ตำแหน่งที่ฉีดยา:

อาการอ่อนเพลีย ความรู้สึกไม่สบายตัว ไข้ ภาวะขาดน้ำ บวมน้ำ

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ปัจจุบันไม่มีวิธีการรักษาการใช้ยา paclitaxel เกินขนาดอย่างเฉพาะเจาะจง ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ควรเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด การได้รับยาเกินขนาดอาจก่อให้เกิดอาการเยื่อเมือกอักเสบ (mucositis) การกดไขกระดูกอย่างรุนแรง และอาการพิษที่ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neurotoxicity) ควรให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment)

การใช้ยาเกินขนาดในผู้ป่วยเด็กอาจสัมพันธ์กับภาวะพิษเฉียบพลันจากเอทานอล ควรให้การรักษาแบบ

ประคิบัประคองและรักษาตามอาการ

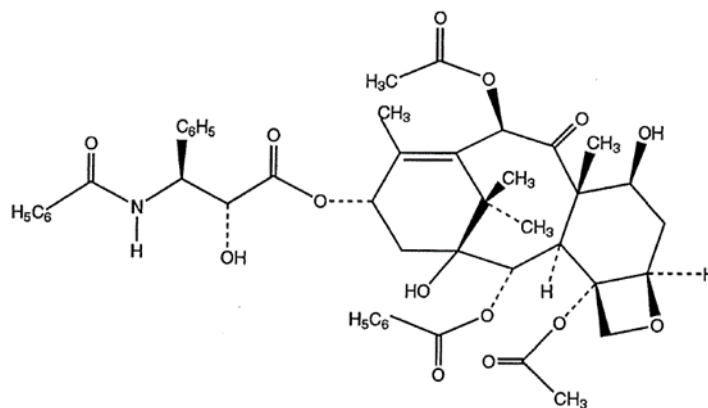
5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Paclitaxel เป็นยาต้านมะเร็งในกลุ่ม taxane เป็นวงสี่เหลี่ยมที่มีน้ำหนักโมเลกุล (MW) 853.9 CAS No. ของ paclitaxel คือ 33069-62-4

โครงสร้างทางเคมี

สูตรเคมีของ paclitaxel คือ (2S,5R,7S,10R,13S)-10,20-bis(acetoxy)-2-benzoyloxy-1,7-dihydroxy-9-oxo-5,20-epoxytax-11-en-13-yl (3S)-3-benzoylamino-3-phenyl-D-lactate ด้านล่างนี้แสดงโครงสร้างทางเคมีของ paclitaxel:



เภสัชวิทยา

Paclitaxel จัดอยู่ในกลุ่ม antimicrotubule antineoplastic agent โดยทำให้เกิดการรวมตัวของ microtubule โดยปฏิกิริยาโพลีเมอไรเซชัน (polymerization) ของทูบูลิน (tubulin) ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของโปรตีน (protein subunit) ของ spindle microtubule แม้เมื่อไม่มีสารตัวกลาง (mediator) ที่ต้องใช้สำหรับการรวมตัวของ microtubule ตามปกติ (เช่น guanosine triphosphate [GTP]) จึงชักนำให้เกิดการสร้าง microtubule ที่คงตัวแต่ไม่ได้ทำงาน แม้จะยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่แน่ชัด แต่ยา paclitaxel ทำลายสมดุลพลวัต (dynamic equilibrium) ภายในระบบ microtubule และยับยั้งการเติบโตของเซลล์ในระยะ G2 และระยะ M ของวัฏจักรของเซลล์ จึงยับยั้งการแบ่งเซลล์และทำให้การทำงานของเนื้อเยื่อของเซลล์ประสาทบกพร่อง

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

หลังจากยา paclitaxel ถูกหยดเข้าหลอดเลือดดำ ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะมีการลดลง 2 ช่วง คือ ช่วงแรกที่ทำให้ยา ความเข้มข้นของยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นผลจากการกระจายของยาไปที่ peripheral compartment และการกำจัดยา หลังจากนั้นระดับยาในเลือดจะลดลงจากกระบวนการกำจัดยาออกจาก peripheral compartment อย่างค่อนข้างช้า

ผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel ในขนาด 135 และ 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 3 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง พบค่าบ่งชี้ทางเภสัชจลนศาสตร์ในช่วงต่อไปนี้:

- ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (terminal half-life) เฉลี่ย: 3.0 ถึง 52.7 ชั่วโมง
- Clearance รวมจากร่างกาย: 11.6 ถึง 24.0 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร
- ปริมาตรการกระจายที่สภาวะระดับยาคงที่ (steady state volume of distribution) โดยเฉลี่ย: 198 ถึง 688 ลิตร/ตารางเมตร

ซึ่งแสดงว่ายา paclitaxel มีการกระจายออกนอกกระบบเลือด (vascular system) และ/หรือมีการจับกับเนื้อเยื่อ (tissue binding) มาก

มีรายงานค่าเฉลี่ยของทางเภสัชจลนศาสตร์ดังต่อไปนี้หลังจากการให้ยาทางหลอดเลือด 3 ชั่วโมง ในขนาดยา paclitaxel 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตร:

- ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาเฉลี่ย: 9.9 ชั่วโมง
- Clearance รวมจากร่างกายเฉลี่ย: 12.4 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร

Paclitaxel จับกับโปรตีนในซีรัมร้อยละ 89

คาดว่าตับเป็นตำแหน่งของเมตาบอลิซึมหลักสำหรับ paclitaxel มีรายงาน cumulative urinary recovery เฉลี่ยของยา paclitaxel ในรูปเดิมที่ร้อยละ 1.8 ถึง 12.6 ของขนาดยา

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Anhydrous Citric Acid BP, PEG-35 Castor Oil and Ethanol BP

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุของยา

24 เดือน

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส และเก็บให้พ้นแสง

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

LPD Title: Paclitaxel

LPD rev no.: 5.1

LPD Date: January 30, 2024

Country: Thailand

Reference Australia Label ver: pfpanzai10123; date: January 17, 2023

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 11/63 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

4 มีนาคม 2563

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

30 มกราคม 2567

คำเตือน (ตามประกาศของกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรง ควรใช้ยานี้ภายใต้การกำกับดูแลของแพทย์

LPD Revision No.: 5.1

LPD Date: January 30, 2024

Country: Thailand