

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
ПАКЛІТАКСЕЛ-ФАРМЕКС,  
концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/мл**

**VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ**

**VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Рак яєчників. Рак яєчників залишається одним з найважчих онкологічно-екологічних захворювань. В структурі всієї жіночої онкопатології він посідає восьме місце в світі за захворюваністю, третє місце серед онкогінекологічної патології та 3,4% від щорічної загальної кількості онкозахворювань. Доведено, що частота захворювань зростає в періоді постменопаузи. У віковій групі 40 – 44 років захворюваність складає 15 – 17 випадків на 100 тис. населення. Водночас у віковій групі 75 – 79 років захворюваність доходить до 50 – 55 випадків на 100 тис. населення.

Рак молочної залози. Рак молочної залози найбільш поширене онкологічне захворювання серед жінок в Україні і світі. У 2020 році в Україні зареєстровано 12824 випадки раку молочної залози (12736 жінки та 88 чоловіків), що становить 67,1 випадків у жінок на 100 тис. населення.

Поширений недрібноклітинний рак легенів. Недрібноклітинний рак легень - найпоширеніший тип раку легень. Він зазвичай росте і поширюється повільніше, ніж дрібноклітинний рак легенів. Поширений недрібноклітинний рак розповсюджується на інші органи тіла, такі як мозок або печінка. Рак легенів є другим за поширеністю онкологічним захворюванням і становить 13% усіх нових випадків. У 2020 році кількість випадків раку легенів, трахеї та бронхів склала 8 136 — серед чоловіків та 2 049 — серед жінок. Близько 87% випадків захворювань на рак легенів класифікуються як недрібноклітинний рак легенів.

Саркома Капоші (СК) у хворих на СНІД. Саркома Капоші (СК) - це пухлина, спричинена герпесвірусом людини 8 типу. ВІЛ-асоційована СК викликає найбільший інтерес як одна з перших хвороб, пов'язаних зі СНІДом. Саркома Капоші була більш поширеною серед осіб, які отримали вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) статевим шляхом, ніж парентерально, відсоток СК становив від 1% у чоловіків з гемофілією до 21% у чоловіків-гомосексуалів або бісексуалів. Жінки, швидше за все, хворіли на саркому Капоші, якщо їхні партнери були бісексуальними чоловіками, а не внутрішньовенними споживачами наркотиків. Приблизно 15-20% чоловіків, інфікованих ВІЛ, мали діагноз СК. Серед пацієнтів, інфікованих ВІЛ, показник СК у 100000 разів перевищував показник загальної популяції. СК припадає також на третину респіраторних епізодів у хворих на СНІД. На СК частіше хворіють пацієнти чоловічої статі, ніж жінки.

**VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ**

Рак яєчників. У одному клінічному дослідженні брали участь понад 650 пацієнтів з раком яєчників із стадією Пб-с, III / IV, яким було проведено не більше 9 курсів лікування паклітакселом та цисплатином. У іншому дослідженні оцінено результат лікування 6 курсів паклітакселом та цисплатином у більш ніж 400 пацієнтів з первинним раком яєчників III і IV ступеня з залишковими явищами (ракові клітини, що залишилися після лікування або хірургічного втручання) або з віддаленими метастазами (розповсюдження ракових клітин). У обох дослідженнях у пацієнтів, які отримували паклітаксел, прогресування раку було значно повільнішим, а тривалість життя більшою, ніж у пацієнтів зі стандартною терапією.

Рак молочної залози. У дослідженні за участю 3121 хворого на рак молочної залози з раковими клітинами в лімфатичних вузлах порівнювали лікування паклітакселом та доксорубіцином із циклофосфамідом. У пацієнтів, яким призначався паклітаксел, було

досягнуто значного зниження ризику рецидиву захворювання – на 18 % та ризику смерті – на 19 %. В іншому дослідженні комбінація доксорубіцину та паклітакселу порівнювалась із стандартною комбінацією (5-фторурацил, доксорубіцин, циклофосфамід). 267 пацієнтів із метастатичним раком молочної залози, які або не отримували жодної попередньої хіміотерапії, або хіміотерапії, яка не містила препарати антрациклінового класу. Результати показали суттєву різницю в часі прогресування раку. Показник виживання був кращим при застосуванні паклітакселу / доксорубіцину у порівнянні зі стандартним режимом. Загальний рівень відповіді також був суттєво вищий у групі паклітаксел / доксорубіцин. Повна відповідь на лікування була зареєстрована у 19% пацієнтів, яким було призначено паклітаксел / доксорубіцин та у 8% зі стандартним лікуванням.

Поширений недрібноклітинний рак легенів. У двох контрольованих клінічних дослідженнях (367 хворих, що отримували паклітаксел) оцінювали лікування паклітакселом із цисплатином у хворих із поширеним недрібноклітинним раком легенів. У одному дослідженні порівнювали лікування з цисплатином, у іншому - використовували теніпозид після цисплатину. Результати в обох дослідженнях були подібними. Для первинного результату щодо летальності - не існувало суттєвої різниці між групою, яка отримувала паклітаксел, та групою, яка отримувала препарат порівняння (середня тривалість виживання становила 8,1 та 9,5 місяців у групі паклітакселу і 8,6 та 9,9 місяців у групі з препаратом порівняння).

Саркома Капоші (СК) у хворих на СНІД. Ефективність та безпеку паклітакселу досліджували у пацієнтів із прогресуючою СК, які раніше отримували системну хіміотерапію. Із 107 хворих у 63 було виявлено стійкість до класу лікарських засобів, відомих як антрацикліни. В цілому успіх лікування був досягнутий у 57% у пацієнтів з резистентністю до антрацикліну після 15 циклів лікування паклітакселом.

### VI.2.3. НЕВІДОМЕ ЩОДО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Лікарський засіб Паклітаксел-Фармекс має обмежені терапевтичні дані щодо застосування дітям та пацієнтам з обмеженою функцією нирок. Відсутні дані щодо призначення паклітакселу пацієнтам з метастазами в центральну нервову систему, стосовно репродуктивної токсичності та генотоксичності препарату.

### VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ідентифіковані ризики	Що відомо	Запобіжні заходи
Зменшення кількості клітин, відповідальних за забезпечення імунітету (мієлосупресія (нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія))	Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом є пригнічення функції кісткового мозку: зниження кількості клітин крові, що відповідають за її згортання (тромбоцитопенія); зниження кількості червоних клітин крові (анемія). Найістотнішим проявом токсичності у хворих на СНІД із саркомою Капоші було зниження кількості білих клітин крові	Під час лікування Паклітакселом-Фармекс необхідно регулярно визначати кількість формених елементів крові. Повторні введення препарату дозволяються лише після збільшення кількості білих клітин крові (нейтрофілів) та клітин крові, що відповідають за її згортання (тромбоцитів), до прийняттого рівня. При лікуванні пацієнтів із

	<p>(нейтропенія). Пригнічення функції кісткового мозку (переважно нейтропенія) є головним фактором, що обмежує дозу препарату.</p>	<p>порушеннями функції печінки повторні введення паклітакселу можливі лише після збільшення кількості білих клітин крові (нейтрофілів) та клітин крові, що відповідають за її згортання (тромбоцитів) до прийняттого рівня. Хворим, у яких спостерігалось суттєве зниження кількості білих клітин крові (тяжка нейтропенія) або тяжке порушення функцій нервів периферичної нервової системи (периферична нейропатія), наступні дози препарату слід зменшувати.</p>
<p>Ушкодження нервів, які можуть вплинути на рух або чутливість (периферична нейропатія)</p>	<p>Ушкодження нервів, які можуть вплинути на рух або чутливість рук та ніг (периферична нейропатія) може розвинути після першого ж курсу лікування і посилюватися після наступних введень паклітакселу. Іноді це є причиною відміни терапії паклітакселом. Симптоми послаблюються або зникають через кілька місяців після припинення лікування паклітакселом. Існуюче ушкодження нервів (нейропатія) внаслідок попереднього лікування не є протипоказанням для лікування паклітакселом. Хоча ушкодження нервів, які можуть вплинути на рух або чутливість рук та ніг (периферична нейропатія) є частим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом, їх тяжкі форми спостерігаються рідко. При передозуванні препарату можливі ушкодження нервів, які можуть вплинути на рух або чутливість рук та ніг (периферична нейропатія), запалення слизових оболонок.</p>	<p>У тяжких випадках рекомендується знижувати наступні дози паклітакселу. У випадку передозування слід негайно припинити застосування препарату та проводити симптоматичне лікування з контролем вмісту формених елементів крові та стану функцій життєво важливих органів. Антидот паклітакселу невідомий.</p>
<p>Порушення ходи, відчуття слабкості у</p>	<p>Під час прийому паклітакселу можливе виникнення наступних</p>	<p>Виявлення ранніх проявів порушень ходи, відчуття</p>

<p>кінцівках та інші порушення з боку центральної нервової системи (паралічі з ураженням черепно-мозкових нервів)</p>	<p>порушень з боку центральної нервової системи: знижена рухова активність, порушення ходи, рухові порушення (моторна нейропатія), незапальні ураження головного мозку з порушенням його функції (енцефалопатія), запаморочення, головний біль, розлад координації довільних рухів (атаксія).</p>	<p>слабкості у кінцівках, розладу рухів.</p>
<p>Тяжка алергія (гіперчутливість) до паклітакселу або до будь-яких допоміжних речовин препарату (реакції гіперчутливості)</p>	<p>Значні алергічні реакції (реакції гіперчутливості), які характеризуються утрудненням дихання (задишка) та низьким артеріальним тиском (гіпотензією), що вимагають лікування, тяжка кропив'янка (ангіоневротичний набряк) та кропив'янка на усьому тілі (генералізована кропив'янка) спостерігалися у пацієнтів, які отримували паклітаксел.</p>	<p>Лікування Паклітакселом-Фармекс необхідно здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів. В наявності має бути відповідне реанімаційне обладнання. Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати лікарські засоби, які попереджують та знижують алергічні прояви (премедикація кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів). У разі тяжких алергічних реакцій застосування паклітакселу необхідно негайно припинити і розпочати відповідне лікування. Повторно таким пацієнтам паклітаксел не слід призначати.</p>
<p>Захворювання легенів, що характеризуються рубцями легень (пневмоніт)</p>	<p>Паклітаксел у поєднанні з променевою терапією (радіотерапією) легень, незалежно від їх хронологічного порядку, може сприяти розвитку хвороби легенів, що характеризується утворенням рубців у легенях (пневмоніт).</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів виникнення хвороби легенів, що характеризується утворенням рубців у легенях.</p>
<p>Наявність інфекції у крові (сепсис)</p>	<p>У літературних джерелах описано виникнення у хворих, які приймали паклітаксел, важкого інфекційного захворювання - сепсису, у поодиноких випадках – з летальним наслідком.</p>	<p>У разі виникнення тяжких інфекційних захворювань необхідно негайно провести їх специфічне лікування.</p>

<p>Токсико-запальні захворювання слизової оболонки ротової порожнини і підслизової тканини шлунково-кишкового тракту (гастроентерологічні ускладнення)</p>	<p>У пацієнтів із саркомою Капоші рідко відзначалися токсико-запальні захворювання слизової оболонки ротової порожнини і підслизової тканини шлунково-кишкового тракту (тяжкий мукозит). Рідко при лікуванні паклітакселом повідомлялося про розвиток запалення стінки товстої кишки (псевдомембранозного коліту), включаючи випадки, коли пацієнти одночасно не лікувалися антибіотиками.</p>	<p>Якщо виникають токсико-запальні захворювання слизової оболонки ротової порожнини і підслизової тканини шлунково-кишкового тракту (тяжкий мукозит), дозу паклітакселу слід зменшити.</p>
<p>Біль у м'язах та кістках (міалгія та артралгія)</p>	<p>При комбінованому лікуванні у хворих на рак яєчників, які одержували паклітаксел у поєднанні з цисплатином, частота і тяжкість болей в м'язах та суглобах (артралгії / міалгії) були сильнішими, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. При хіміотерапії раку молочної залози частота і тяжкість болей в м'язах та суглобах (артралгії / міальгії) були вищими при введенні паклітакселу через 24 години після введення доксорубіцину порівняно зі стандартною терапією.</p>	<p>Слід чітко дотримуватися рекомендацій щодо схем застосування комбінованої терапії. У разі виникнення болей у м'язах та суглобах застосувати відповідне лікування.</p>
<p>Серйозні порушення провідності електричних імпульсів, які викликають серцебиття (кардіотоксичність)</p>	<p>Тяжкі порушення провідності серця при лікуванні паклітакселом спостерігалися рідко. Під час введення паклітакселу можливе підвищення або зниження артеріального тиску (артеріальна гіпотензія, гіпертензія) і зниження частоти пульсу (брадикардії). Порушення скорочувальної здатності серця спостерігалися у хворих, які одержували паклітаксел, а частота проявів кардіотоксичності вища при застосуванні паклітакселу у поєднанні з іншими онкопрепаратами (доксорубіцин,</p>	<p>У разі значних порушень у вигляді проявів кардіотоксичності призначається відповідне лікування, а під час наступних введень паклітакселу проводиться безперервне спостереження роботи серцевої системи. В усіх інших пацієнтів рекомендується регулярно контролювати головні показники стану організму, особливо у першу годину введення паклітакселу.</p>

	трастузумаб).	
Погіршення зору (кістозний макулярний набряк)	У пацієнтів, які одержували дози паклітакселу вище рекомендованих, можливий розвиток набряку оболонки в центральній зоні сітківки ока (макулярного набряку) та інших порушень з боку органів зору.	Необхідне симптоматичне лікування у разі виникнення кістозного макулярного набряку.
Утворення пухирів (булл) на слизових оболонках порожнини рота, горла, очей, статевих органів та інших ділянках шкіри і слизових оболонки (синдром Стівена-Джонсона / токсичний епідермальний некроліз)	У літературних джерелах описано виникнення у хворих, які приймали паклітаксел, пухирів (булл) на слизових оболонках порожнини рота, горла, очей, статевих органів та інших ділянках шкіри і слизових оболонки (синдрому Стівена-Джонсона та епідермального некролізу).	Якщо під час лікування паклітакселом виникають симптоми синдрому Стівена-Джонсона / токсичного епідермального некролізу лікар повинен прийняти рішення подальшого застосування паклітакселу.
Неприємні відчуття у місці введення препарату (реакції у місці введення інфузії / екстравазація)	У місцях ін'єкцій можливі локальний набряк, біль, еритема та індурація. Випадкове потрапляння паклітакселу в підшкірні тканини (екстравазація) може спричинити целюліт. Можливі зміни пігментації шкіри. Є поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій в місцях попереднього випадкового потрапляння паклітакселу в підшкірні тканини (екстравазації) після наступних введень препарату.	Слід чітко дотримуватися техніки введення паклітакселу.
Застосування у пацієнтів у віці 75 років і старше.	При застосуванні паклітакселу у пацієнтів віком від 75 років частіше спостерігалися прояви серйозних побічних реакцій та побічних реакцій, що призводили до припинення лікування. Особливо пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози віком від 75 років необхідно ретельно обстежувати перед призначенням паклітакселу.	Перед терапією паклітакселом пацієнтам старше 75 років лікар повинен оцінити стан хворого щодо наявних супутніх захворювань та можливих ризиків.

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Медикаментозне ураження печінки (гепатотоксичність)	Паклітаксел не рекомендується призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки, оскільки може підвищитися ризик токсичного впливу препарату, зокрема, пригнічення функції кісткового мозку. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел.
Порушення функцій нирок (гостра ниркова недостатність та гемолітико-уремічний синдром)	Існує ризик розвитку ниркової недостатності у хворих, які одержують терапію паклітакселом, особливо цей ризик підвищується при застосуванні паклітакселу у поєднанні з іншими хіміопрепаратами. Пацієнти із тяжкою нирковою недостатністю не повинні лікуватися паклітакселом.
Застосування у пацієнтів з порушеною функцією печінки	Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел.
Супутня терапія та взаємодія лікарськими засобами, що потребують корекції дози	При комбінованому лікуванні паклітакселом і цисплатином раку яєчника паклітаксел рекомендується вводити перед цисплатином. Якщо паклітаксел вводити після цисплатину, спостерігається більш тяжке пригнічення функції кісткового мозку (мієлосупресія), а швидкість виведення (кліренс) паклітакселу знижується приблизно на 20 %. Ризик розвитку ниркової недостатності у хворих на рак яєчників, які одержують паклітаксел і цисплатин, вищий, ніж при застосуванні лише цисплатину. Оскільки виведення (елімінація) доксорубіцину може знижуватися при скороченні періоду часу між введенням паклітакселу і доксорубіцину, при первинній хіміотерапії метастатичного раку молочної залози паклітаксел необхідно вводити через 24 години після доксорубіцину. Дослідження у хворих із саркомою Капоші, які одержували супутню терапію кількома препаратами, свідчать про значне зниження виведення (кліренсу) паклітакселу при одночасному застосуванні нелфінавіру і ритонавіру, але не індинавіру. Інформації щодо взаємодії паклітакселу з іншими інгібіторами протеази недостатньо, тому паклітаксел необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують супутню терапію інгібіторами протеази.
Лікарські помилки	При роботі з Паклітакселом-Фармекс, як і з іншими цитостатичними препаратами, необхідно дотримуватись обережності. Приготуванням розчинів для інфузій має займатися підготовлений персонал у спеціально відведеній зоні з додержанням усіх правил асептики.

	<p>Необхідно користуватися захисними рукавичками. Слід уникати потрапляння розчинів паклітакселу на шкіру та слизові оболонки. Якщо це все ж таки трапилось, уражені ділянки шкіри слід промити водою з милом. У цих місцях можливе поколювання, печіння і почервоніння шкіри. При потраплянні препарату на слизові оболонки їх необхідно ретельно промити водою. При вдиханні розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння у горлі та нудота.</p> <p>Невикористані розчини, інструменти та матеріали, що були в контакті з паклітакселом, необхідно знищувати згідно з установленою процедурою утилізації відходів, що містять цитотоксичні речовини.</p>
<p>Застосування поза затвердженими показаннями</p>	<p>У країнах Європи лікування дорогими ліками, які застосовуються не за показаннями, оплачується через систему медичного страхування. У Франції і Німеччині дозволено лікарям в певних невідкладних випадках призначати препарати поза показань зареєстрованих у інструкції по використанню, однак при цьому вони несуть повну юридичну відповідальність, якщо в результаті лікування завдано шкоди здоров'ю пацієнта.</p> <p>Сьогодні у багатьох країнах призначення ліків поза показань зареєстрованих у інструкції по використанню (off-label) не є незаконним і не є складом злочину або зловживанням службовим становищем для лікаря та провізора. Однак, призначення препаратів поза зареєстрованими показаннями несе певну ступінь ризику для лікаря і хворого через нестачу інформації про застосування, дозування і режиму введення ліків поза показань, зареєстрованих у інструкції для медичного застосування.</p> <p>Враховуючи ризик відповідальності при застосуванні ліків поза показань, зареєстрованих у інструкції для медичного застосування, в багатьох країнах вважають, що лікар повинен використовувати даний препарат тільки тоді, коли повністю впевнений, що потенційна користь від терапевтичної дії цього препарату більше, ніж коли немає інших препаратів для допомоги хворим.</p>

### ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Застосування у пацієнтів з порушеною функцією нирок</p>	<p>Застосування паклітакселу після інфузії у хворих із порушеною функцією нирок (дисфункція нирок) не досліджувалося.</p>
<p>Пацієнти з метастазами в центральну нервову систему</p>	<p>Не встановлені ефективність та безпека паклітакселу у пацієнтів з метастазами в центральну нервову систему.</p>



Діти	Паклітаксел не рекомендується застосовувати дітям через відсутність даних про його безпечне та ефективне використання.
Репродуктивна токсичність	Паклітаксел не можна призначати у період вагітності, оскільки відсутні дані стосовно його репродуктивної токсичності.
Генотоксичність при довготривалому застосуванні препарату	Жінкам та чоловікам слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом та принаймі 6 місяців після закінчення лікування паклітакселом, через відсутність даних щодо генотоксичності.

### **VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ**

Як і для всіх лікарських засобів, для препарату ПAKЛІТАКСЕЛ-ФАРМЕКС існує інструкція для медичного застосування - офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України. Всі раніше ідентифіковані ризики є відомими та керованими, а заходи щодо їх мінімізації повністю відображені в інструкції для медичного застосування та короткій характеристиці ЛЗ.

Інструкція для медичного застосування містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви побічних реакцій/ризиків при його застосуванні, рекомендації по їх уникненню/мінімізації. Інформація зазначена у розділах «Побічні реакції», «Особливості застосування», «Особливі заходи безпеки», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози», «Передозування».

Запобіжні заходи, що описані в цьому документі, є рутинними заходами з мінімізації ризиків. Для цього препарату не застосовуються додаткові заходи з мінімізації ризиків.

### **VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ (ЗАПЛАНОВАНІ ЗАХОДИ У ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ)**

Не застосовано.

Постмаркетингові контрольовані та неінтервенційні дослідження з безпеки препарату не плануються.

Будуть проводитися рутинні заходи фармаконагляду за безпекою лікарського засобу.

### **ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Не застосовано.

Дослідження не передбачені умовами видачі реєстраційного посвідчення.

## VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу .

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.2.	При перереєстрації 04.03.2019	<p><u>Ідентифіковані ризики.</u>                      Мієлосупресія                      (нейтропенія, анемія та                      тромбоцитопенія)                      Периферична нейропатія                      Паралічі з ураженням                      черепно-мозкових нервів                      Реакції гіперчутливості                      Пневмоніт                      Сепсис                      Гастроентерологічні                      ускладнення                      Міалгія та артралгія                      Кардіотоксичність                      Кістозний макулярний                      набряк                      Синдром Стівена-                      Джонсона/токсичний                      епідермальний некроліз                      Реакції у місці введення                      інфузії/екстравазація</p> <p><u>Потенційні ризики.</u>                      Гепатотоксичність                      (медикаментозне                      ураження печінки)                      Гостра ниркова                      недостатність та                      гемолітико-уремічний                      синдром                      Застосування у пацієнтів                      з порушеною функцією                      печінки                      Супутня терапія та                      взаємодія лікарськими                      засобами, що потребують                      корекції дози                      Лікарські помилки                      Застосування поза                      затвердженими                      показаннями                      Застосування у пацієнтів                      у віці 75 років і старше</p> <p><u>Відсутня інформація.</u>                      Спеціальні популяції:                      Застосування у пацієнтів                      з порушеною функцією                      нирок</p>	

		Діти Інша відсутня інформація: Репродуктивна токсичність Генотоксичність при довготривалому застосуванні препарату	
2.0.	На момент перереєстрації 20.09.2023	<u>Ідентифіковані ризики.</u> Міелосупресія (нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія) Периферична нейропатія Паралічі з ураженням черепно-мозкових нервів Реакції гіперчутливості Пневмоніт Сепсис Гастроентерологічні ускладнення Міалгія та артралгія Кардіотоксичність Кістозний макулярний набряк Синдром Стівена- Джонсона/токсичний епідермальний некроліз Реакції у місці введення інфузії/екстравазація Застосування у пацієнтів у віці 75 років і старше <u>Потенційні ризики.</u> Гепатотоксичність (медикаментозне ураження печінки) Гостра ниркова недостатність та гемолітико-уремічний синдром Застосування у пацієнтів з порушеною функцією печінки Супутня терапія та взаємодія лікарськими засобами, що потребують корекції дози Лікарські помилки Застосування поза затвердженими показаннями  <u>Відсутня інформація.</u>	Додано ризик у категорію «Відсутня інформація»: «Пацієнти з метастазами в центрально нервову систему»

		<p>Спеціальні популяції:  Застосування у пацієнтів з порушеною функцією нирок  Пацієнти з метастазами в центральну нервову систему  Діти  Інша відсутня інформація:  Репродуктивна токсичність  Генотоксичність при довготривалому застосуванні препарату</p>	
2.1.	Під час перереєстрації 21.02.2024	Актуалізовано інформацію щодо рутинних заходів з мінімізації важливого ризику «Застосування у пацієнтів з метастазами в ЦНС».	Проект інструкції для медичного застосування актуалізовано шляхом внесення нової інформації з безпеки.