МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013321/02-071117
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА МИТОТАКС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Митотакс®

МНН или группировочное наименование: паклитаксел

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

В 1 мл препарата содержится:

Действующее вещество: паклитаксел 6,0 мг.

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилгидроксистеарат 527,0 мг, кислота лимонная 3,0 мг, этанол до 1 мл.

Описание

Прозрачная слегка вязкая жидкость, цвет от бесцветного до бледно-желтого.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, алкалоид.

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом, получаемым биосинтетическим путем.

Механизм действия связан со способностью стимулировать сборку микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру за счет подавления деполимеризации и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений, или «связок», микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звезд микротрубочек во время митоза.

По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

Фармакокинетика

Концентрация паклитаксела в плазме крови после внутривенного введения уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой.

Фармакокинетика паклитаксела определялась после инфузий препарата в дозах 135 мг/м^2 и 175 мг/м^2 на протяжении 3 ч и 24 ч соответственно. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела вариабельны и зависят от дозы и длительности введения: 13,0-52,7 ч и 12,2-23,8 л/ч/м^2 соответственно. Средний объем распределения составляет от 198 до 688 л/м^2. При множественных курсах лечения кумуляции паклитаксела не отмечено.

Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89 %. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени выявлено, что паклитаксел метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C8 до 6-альфа-гидроксипаклитаксела и при участии изофермента CYP3A4 – до 3-пара-гидроксипаклитаксела и 6-альфа,3-пара-дигидроксипаклитаксела.

Выведение

После внутривенной инфузии паклитаксела (15-275 мг/м^2) на протяжении 1 ч, 6 ч или 24 ч 1,3-12,6 % введенной дозы выводилось почками в неизмененном виде. После 3-х часовой инфузии радиоактивного паклитаксела в дозах 225-250 мг/м^2, в течение 120 ч 14 % радиоактивности было выведено почками, 71 % – кишечником. 5 % введенной радиоактивности выводилось кишечником в неизмененном виде, остальную часть составляли метаболиты, главным образом, 6-альфа-гидрокипаклитаксел.

Показания к применению

Рак яичников

- Терапия 1-й линии в комбинации с препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или с остаточной опухолью (более 1 см) после проведения исходной лапаротомии.
- Терапия 2-й линии у пациентов с метастатическим раком яичников после стандартной терапии, не приведшей к положительному результату.

Рак молочной железы

- Адъювантная терапия у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения.
- Терапия 1-й линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком после рецидива заболевания в течение 6 месяцев после начала проведения адъювантной терапии, с включением препаратов антрациклинового ряда, при

отсутствии показаний для их применения.

- Терапия 1-й линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимически подтвержденным 2+ или 3+ уровнем экспрессии HER-2.
- Терапия 2-й линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии. Предшествующая терапия должна включать препараты антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения.

Немелкоклеточный рак легкого

- Терапия 1-й линии в комбинации с цисплатином или в виде монотерапии у пациентов, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии.

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

- Терапия 2-й линии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к паклитакселу или любому компоненту, входящему в состав препарата, особенно к макрагола глицерилрицинолеату (полиоксиэтилированному касторовому маслу).

Исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями.

Исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом.

Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст (нет достаточных данных по безопасности и эффективности препарата).

С осторожностью

Тромбоцитопения (менее 100000/мкл), печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания (в том числе, опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелое течение ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), аритмии.

Способ применения и дозы

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов, например:

- дексаметазон (или его эквивалент) в дозе 20 мг внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения паклитаксела или
- дексаметазон в дозе 20 мг, внутривенно примерно за 12 и 6 часов до введения паклитаксела;
- дифенгидрамин в дозе 50 мг (или его эквивалент) внутривенно за 30-60 минут до введения паклитаксела и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения паклитаксела.

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения паклитакселом назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов – 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более чем одной недели) или с тяжелой перифирической нейропатией при последующих курсах лечения паклитакселом следует снизить дозу на 20% (на 25% у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

Рак яичников

Терапия первой линии

- Применяется 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с последующим введением препарата платины или
- применяется 1 раз в 3 недели: 135 мг/м^2 в виде 24-х часовой инфузии с последующим введением препарата платины.

Терапия второй линии (монотерапия)

Применяется 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии.

Рак молочной железы

Адъювантная терапия

Проводится после стандартного комбинированного лечения. Паклитаксел вводится в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии. Всего рекомендуется проведение 4-х курсов терапии с интервалом 3 недели.

Терапия первой линии

- монотерапия: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.
- комбинированная терапия:
  - с трастузумабом: на следующий день после введения первой дозы трастузумаба назначается паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, при хорошей переносимости трастузумаба – сразу же после введения последующих доз трастузумаба;
  - с доксорубицином (50 мг/м^2): через 24 часа после введения доксорубицина назначается паклитаксел в дозе 220 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Терапия второй линии

Применяется в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

Немелкоклеточный рак легких

Комбинированная терапия

- Применяется в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем – препарат платины каждые 3 недели, или
- применяется в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-х часовой инфузии, затем – препарат платины каждые 3 недели.

Монотерапия

- Применяется в дозе 175 мг/м^2 - 225 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

Терапия второй линии

- Применяется в дозе 135 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3-х часов, каждые 2 недели (45-50 мг/м^2 в неделю). В зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов с далеко зашедшей формой СПИДа, рекомендуются следующие меры:
- снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг,
- применение паклитаксела только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл крови, тромбоцитов – 75 000/мкл;
- при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) или тяжелой периферической нейропатии – уменьшение дозы паклитаксела на 25 % при последующих курсах терапии;

- при необходимости – назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Применение при нарушении функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью и связанным с нею повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессии III-IV степени) рекомендуется коррекция дозы препарата Митотакс®.

Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени

Степень печеночной недостаточности			
Активность «печеночных» трансаминаз		***Концентрация билирубина в сыворотке крови***	***Доза* препарата Митотакс®***
24-х часовая инфузия			
<2 × ВГН	и	≤26 мкмоль/л	135 мг/м^2
2 - <10 × ВГН	и	≤26 мкмоль/л	100 мг/м^2
<10 × ВГН	и	28-129 мкмоль/л	50 мг/м^2
≥10 × ВГН	или	>129 мкмоль/л	Не рекомендуется
3-х часовая инфузия			
<10 × ВГН	и	≤22 × ВГН	175 мг/м^2
<10 × ВГН	и	22-35 × ВГН	135 мг/м^2
<10 × ВГН	и	35-86 × ВГН	90 мг/м^2
≥10 × ВГН	или	>86 × ВГН	Не рекомендуется

* рекомендуемые дозы для первого курса терапии; коррекция дозы при последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости препарата.
ВГН – верхняя граница нормы

Правила приготовления, введения и хранения раствора

При приготовлении, хранении и введении препарата Митотакс® следует пользоваться оборудованием, которое не содержит поливинилхлорид (ПВХ): из стекла, полипропилена или полиолефина.

Раствор препарата готовят разведением концентрата до конечной концентрации паклитаксела от 0,3 до 1,2 мг/мл. В качестве разбавляющего раствора могут быть использованы: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в растворе Рингера. Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя.

При введении препарата следует использовать систему с мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 мкм).

Растворы, полученные разведением препарата 5 % раствором декстрозы, стабильны в течение 7 дней, растворы, полученные разведением 0,9 % раствором натрия хлорида стабильны в течение 14 дней при хранении при температуре от 5 до 25 °С.

Побочное действие

Побочные эффекты, как правило, не отличаются по частоте и тяжести при лечении рака яичников, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого или саркомы Капоши. Однако, у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, чаще, чем обычно, отмечаются и тяжелее протекают инфекции (в том числе, оппортунистические), угнетение кроветворения, фебрильная нейтропения.

Побочные эффекты при монотерапии

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со следующей шкалой: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

ПРИМЕЧАНИЕ: звездочкой * отмечены постмаркетинговые данные о побочных эффектах.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения.

Редко*: фебрильная нейтропения.

Очень редко*: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень часто: незначительные реакции повышенной чувствительности, в основном проявлявшиеся в виде гиперемии («приливов» крови) и кожной сыпи.

Нечасто: выраженные реакции повышенной чувствительности, требующие лечения (например, снижение артериального давления (АД), ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб).

Редко*: анафилактические реакции (в том числе, с летальным исходом).

Очень редко*: анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: нейротоксичность (главным образом, периферическая нейропатия).

Редко*: двигательная нейропатия (приводящая к незначительной слабости конечностей).

Очень редко*: спутанность сознания, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией, эпилептические припадки типа *grand mal*, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Очень часто: изменения на ЭКГ, снижение АД.

Часто: брадикардия.

Нечасто: повышение АД, тромбоз, тромбофлебит, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда.

Очень редко*: фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко*: одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии.

Очень редко*: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, мукозит.

Редко*: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит.

Очень редко*: тромбоз брыжеечной артерии, псевдомембранозный колит, эзофагит, запор, асцит, анорексия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко*: гепатонекроз (с летальным исходом), печеночная энцефалопатия (с летальным исходом).

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко*: обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушение зрения (мерцательная скотома или глазная мигрень), фотопсия, деструкция стекловидного тела глаза.

Частота неизвестна*: макулярный отек.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Очень редко*: потеря слуха, шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение), ототоксичность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция.

Часто: временные незначительные изменения кожи и ногтей.

Редко*: зуд, сыпь, эритема, флебит, воспаление подкожной жировой клетчатки, эксфолиация кожи, некроз и фиброз кожи, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии.

Очень редко*: синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Частота неизвестна: склеродермия, кожная красная волчанка*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто: артралгия, миалгия.

Частота неизвестна*: системная красная волчанка.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: локальный отек, боль, эритема, индурация.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы.

Нечасто: повышение концентрации билирубина.

Редко*: повышение концентрации сывороточного креатинина.

Прочие:

Очень часто: присоединение вторичных инфекций.

Нечасто: септический шок.

Редко*: пневмония, сепсис, астения, общее недомогание, повышение температуры тела, обезвоживание, периферические отеки.

Частота неизвестна*: синдром лизиса опухоли.

Побочные эффекты при комбинированной терапии

Паклитаксел + цисплатин при терапии 1-й линии рака яичников

Частота и степень тяжести нейротоксичности, артралгии/миалгии и гиперчувствительности выше, по сравнению с терапией циклофосфамидом и цисплатином. Напротив, проявления миелосупрессии отмечаются реже и выражены слабее, чем при применении циклофосфамида и цисплатина.

Проявления тяжелой нейротоксичности при применении в комбинации с цисплатином (в дозе 75 мг/м^2) отмечаются реже при использовании паклитаксела в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-х часовой инфузии, чем при его введении в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой инфузии.

Паклитаксел + трастузумаб при терапии рака молочной железы

При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом для терапии 1-й линии метастатического рака молочной железы нижеперечисленные побочные эффекты отмечались чаще, чем при монотерапии паклитакселом: сердечная недостаточность, инфекции, озноб, лихорадка, кашель, сыпь, артралгия, тахикардия, диарея, повышение АД, носовое кровотечение, акне, герпетические высыпания, случайные травмы, бессонница, ринит, синусит, реакции в месте введения. Применение паклитаксела в комбинации с трастузумабом для терапии 2-й линии (после препаратов антрациклинового ряда) приводило к повышению частоты и тяжести нарушений сердечной деятельности (в редких случаях – со смертельным исходом), по сравнению с монотерапией паклитакселом. В большинстве случаев побочные эффекты были обратимы после назначения соответствующего лечения.

Паклитаксел + доксорубицин при терапии рака молочной железы

Отмечались случаи застойной сердечной недостаточности у пациентов ранее не получавших химиотерапии. У пациентов, предварительно получавших курсы химиотерапии, особенно с применением антрациклинов, часто отмечались нарушение сердечной деятельности, уменьшение фракции выброса из левого желудочка и недостаточность функции желудочков. В редких случаях отмечался инфаркт миокарда.

Паклитаксел + лучевая терапия

У пациентов, которым одновременно назначали паклитаксел и лучевую терапию, отмечались случаи лучевого пневмонита.

Передозировка

Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение: симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Цисплатин

При введении паклитаксела после цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, и клиренс паклитаксела ниже на 20 %, чем при введении цисплатина после введения паклитаксела.

Доксорубицин

При применении паклитаксела в комбинации с доксорубицином может повышаться содержание доксорубицина и его активного метаболита доксорубицинола в сыворотке крови. Такие побочные эффекты как нейтропения и стоматит выражены сильнее при применении паклитаксела перед введением доксорубицина, а также при проведении более длительной инфузии, чем рекомендовано.

Субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании препарата Митотакс® на фоне лечения субстратами данных изоферментов (например, мидазолам, буспирон, фелодипин, ловастатин, элетриптан, силденафил, симвастатин, триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или их ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, кетоконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир).

Прочие взаимодействия

Повышенный риск развития фатальной системной вакцинной болезни возможен при совместном применении с живыми вакцинами. Применение живых вакцин у пациентов с иммуносупрессией не рекомендовано.

Особые указания

Применение препарата Митотакс® должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

Препарат Митотакс® следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата Митотакс® пациентам должна проводиться премедикация блокаторами H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов, глюкокортикостероидами. Если препарат Митотакс® используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить препарат Митотакс®, затем цисплатин.

Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности

Менее чем у 1 % пациентов, несмотря на проведенную премедикацию, при лечении паклитакселом отмечались серьезные реакции гиперчувствительности. Частота и тяжесть таких реакций не зависела от дозы и схемы введения препарата. При развитии тяжелых реакций наиболее часто наблюдались: удушье, приливы, боль в груди, тахикардия, а также абдоминальные боли, боли в конечностях, повышенное потоотделение, повышение АД.

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Митотакс® следует немедленно прекратить и при необходимости назначить симптоматическое лечение; в таких случаях нельзя назначать повторные курсы лечения препаратом.

Реакции в месте введения

Во время внутривенного введения препарата Митотакс® могут наблюдаться следующие, обычно легкие, реакции в месте введения: отек, боль, эритема, чувствительность, уплотнение, кровоизлияния, которые могут привести к развитию целлюлита. Такие реакции чаще наблюдались при 24-х часовой инфузии, чем при 3-х часовой. В некоторых случаях начало таких реакций наблюдалось как во время инфузии, так и через 7-10 дней после нее.

Миелосупрессия

Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) зависит от дозы и схемы применения препарата и является основной токсической реакцией, ограничивающей дозу препарата. Так, например, при введении цисплатина в дозе 75 мг/м^2 и паклитаксела в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении паклитаксела в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-х часовой инфузии, то есть длительность инфузии имеет большее влияние на риск развития миелосупрессии, чем доза. У пациентов с предшествующей рентгенотерапией в анамнезе нейтропения развивалась реже и в более легкой степени, и не усугублялась по мере накопления препарата в организме. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации паклитаксел + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином. Случаи развития инфекций наблюдались очень часто и иногда со смертельным исходом, включая сепсис, пневмонию и перитонит. Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые осложненные инфекции. В группе пациентов с иммуносупрессией, обусловленной ВИЧ-инфекцией и при наличии высокого риска развития саркомы Капоши, обусловленной СПИДом, у 61 % пациентов отмечалась, по меньшей мере, одна оппортунистическая инфекция.

Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, рекомендовано для пациентов, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения. Снижение числа тромбоцитов ниже 100 000/мкл отмечалось, по меньшей мере, один раз за все время терапии паклитакселом, иногда содержание тромбоцитов было ниже 50 000/мкл. Отмечены также случаи кровотечений, большинство из которых были локальными, и частота их возникновения не зависела от дозы паклитаксела и схемой введения.

При применении препарата Митотакс® необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат пациентам с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии, в ходе лечения препаратом Митотакс®, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20 % (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом – на 25 %).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Снижение, повышение АД и брадикардия, наблюдающиеся во время введения паклитаксела, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение АД и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений реполяризации, таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В тяжелых случаях лечение паклитакселом следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Митотакс® используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Случаи ***тяжелых нарушений сердечной проводимости*** также отмечались при лечении паклитакселом. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости пациентам следует назначать соответствующую терапию и постоянный ЭКГ-мониторинг сердечно-сосудистой системы.

Влияние на нервную систему

Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. При лечении паклитакселом часто отмечалась периферическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. Частота развития периферической нейропатии увеличивалась по мере накопления препарата в организме. Случаи парестезии часто наблюдались в виде гиперестезии. При тяжелой нейропатии рекомендуется снижение дозы на 20 % при последующих курсах лечения (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом – на 25 %). Периферическая нейропатия может быть причиной прекращения терапии паклитакселом. Симптомы нейропатии уменьшались или полностью исчезали в течение нескольких месяцев после прекращения терапии. Развитие нейропатии при

предшествующей терапии не является противопоказанием для назначения препарата Митотакс®.

Редко отмечались случаи нарушения вызванного потенциала зрительного нерва у пациентов со стойким повреждением зрительного нерва.

Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Митотакс®.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Легкие и средней тяжести случаи тошноты/рвоты, диареи, мукозита очень часто отмечались у всех пациентов. Случаи развития мукозита зависели от схемы введения препарата и чаще наблюдались при 24-х часовой инфузии, чем при 3-х часовой. Редкие случаи нейтропенического энтероколита (тифлита), несмотря на совместное назначение Г-КСФ, наблюдались у пациентов, применяющих паклитаксел в виде монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью представляют собой группу риска по развитию побочных эффектов, особенно миелосупрессии 3-4 степени. Следует установить тщательный контроль за состоянием пациента и, при необходимости, рассмотреть вопрос о корректировке дозы препарата.

Вакцинация

При совместном применении препарата Митотакс® и живых вирусных вакцин возможно потенцирование репликации вакцинного вируса, и/или могут усиливаться побочные эффекты при применении вакцин, поскольку нормальные защитные механизмы могут быть угнетены по причине применения паклитаксела. Вакцинация живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих препарат Митотакс®, может привести к развитию тяжелых инфекций. Иммунный ответ пациента при введении такой вакцины может быть снижен.

Следует избегать применения живых вакцин у таких пациентов и получить консультацию специалиста.

Фертильность

Принимая во внимание возможный мутагенный эффект от применения паклитаксела, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом Митотакс® и в течение 3-х месяцев после окончания терапии. Также по причине возможного снижения фертильности у мужчин, может быть рекомендована криоконсервация спермы для возможности зачатия ребёнка в будущем.

Прочее

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

Препарат Митотакс® является цитотоксическим веществом, при работе с которым необходимо соблюдать осторожность, пользоваться перчатками и избегать попадания препарата на кожу или слизистые оболочки, которые, при попадании на них препарата, необходимо тщательно промыть мылом и водой. При попадании препарата в глаза, их необходимо промыть большим количеством воды.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Митотакс® содержит этанол, поэтому в период лечения следует воздерживаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами.

Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата Митотакс® может также оказывать негативное воздействие на способность к концентрации внимания.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл: по 30 мг/5 мл, 100 мг/16,7 мл, 250 мг/41,7 мл и 300 мг/50 мл в бесцветных стеклянных флаконах, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышечкой серого цвета для флаконов по 5 мл, красного цвета для флаконов по 16,7 мл, фиолетового цвета для флаконов по 41,7 мл и зеленого цвета для флаконов по 50 мл.

По 1 флакону по 5 мл, 16,7 мл, 41,7 мл и 50 мл вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 1 флакону (16,7 мл, 41,7 мл и 50 мл) в контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Адрес места производства

1. Unit-1, Plot No. 137, 138 & 146, S. V. Co-op, Industrial Estate, Bollaram Village, Jinnaram Mandal, Medak District, Telangana State, India – 502 325

2. Formulation Unit-7, Plot No. P1 to P9, Phase III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatanam District, Andhra Pradesh, India

Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

тел: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08

Директор Представительства 

Е.Ю. Пышакова