МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002952 - 090415
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Пакликал®

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата

Пакликал®

Международное непатентованное наименование

Паклитаксел

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Ингредиенты	1 фл.	1 мл приготовленного раствора
Активное вещество:		
Паклитаксел	60 мг	1 мг
Вспомогательные вещества:		
Натриевая соль метилового эфира N-(полностью-транс-ретиноил)-L-цистеиновой кислоты (XMeNa)	40 мг	0,667 мг
Натриевая соль метилового эфира N-(13-цис-ретиноил)-L-цистеиновой кислоты (13XMeNa)	40 мг	0,667 мг

87768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002952-090415
СОГЛАСОВАНО

Описание

Лиофилизированный порошок или пористая масса от зеленовато-желтого до желтого цвета. Допускается наличие во флаконе смеси порошка и пористой массы.

После растворения раствор должен быть прозрачным, зеленовато-желтого цвета.

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.

Фармакокинетика

После трехчасовой внутривенной инфузии препарата Пакликал® в дозе 175 мг/м^2, величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) составила 9950 нг·ч/мл, максимальная концентрация (C_{max}) - 2350 нг/мл,

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002952 - 090415
СОГЛАСОВАНО

клиренс - 43 л/ч/м^2 (диапазон 17 – 74 л/ч/м^2), объем распределения - 207 л и период полувыведения составил 9,3 часа.

Паклитаксел метаболизируется в печени путем гидроксилирования с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2C8 (с образованием метаболита - 6-альфа-гидроксипаклитаксел) и CYP3A4 (с образованием метаболита 3-пара-гидроксипаклитаксел). Основным путем выведения является кишечник, где 5 % выводится в неизмененном виде, остальная часть в виде метаболитов (преимущественно в виде 6-α-гидроксипаклитаксела). Почечная экскреция играет незначительную роль в процессе выведения паклитаксела.

Показания к применению

Терапия эпителиального рака яичников, первичного перитонеального рака или рака фаллопиевых труб в комбинации с карбоплатином.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому компоненту, входящему в состав препарата;
- Исходное содержание нейтрофилов менее $1,5\times10^9$ /л или содержание тромбоцитов менее 100×10^9 /л;
- Нарушения печени тяжелой степени тяжести;
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

При угнетении костномозгового кроветворения (в том числе, после химио- или лучевой терапии), печеночной недостаточности, острых инфекционных заболеваниях (в т.ч. опоясывающем лишае, ветряной оспе,

87768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002852 - 090415
СОГЛАСОВАНО

герпесе), тяжелом течении ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда (в анамнезе), аритмии.

Способ применения и дозы

Препарат Пакликал® вводится внутривенно в виде 1-часовой инфузии (120 – 140 кап/мин) в дозе до 250 мг/м^2 с интервалом между курсами 3 недели. Использование доз ниже 175 мг/м^2 не рекомендуется. Уменьшение вводимой дозы до 200 мг/м^2 показано пациентам, у которых отмечена высокая гематологическая токсичность после введения дозы 250 мг/м^2.

Для лечения эпителиального рака яичников, первичного перитонеального рака, рака фаллопиевых труб препарат Пакликал® вводится внутривенно в виде 1-часовой инфузии (120 – 140 кап/мин) в дозе 250 мг/м^2 в комбинации с карбоплатином каждые 3 недели в виде шести циклов. Карбоплатин следует вводить после инфузии Пакликала®.

Определить исходную дозу карбоплатина можно по формуле Кальверта, описывающей зависимость значений скорости гломерулярной фильтрации (СГФ в мл/мин) и желаемую концентрацию препарата от времени (AUC в мг/мл·мин):

Общая Доза (мг) = (AUC)×(СГФ+25), где AUC от 5 до 6.

Для пациентов, у которых в ходе лечения развилась нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 1,5×10^9 /л в течение более чем одной недели) или тромбоцитопения (количество тромбоцитов составляло менее 100×10^9 /л в течение более чем одной недели), при последующих курсах следует снизить дозу на 50 мг/м^2 . Дополнительное снижение дозы на 25 мг/м^2 может вводиться при сохранении указанных уровней нейтропении и тромбоцитопении после введения сниженной на 50 мг/м^2 дозы. Препарат Пакликал® не следует применять до достижения количества нейтрофилов 1,5×10^9 /л и более и количества тромбоцитов до 100×10^9 /л и более. При сенсорной нейропатии степени > 2 следует отложить лечение до

87768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002952-090415
СОГЛАСОВАНО

восстановления показателей, со снижением дозы на 50 мг/м^2 при последующих курсах.

Приготовление раствора для инфузий:

Препарат Пакликал® растворяется в водных растворах с образованием коллоидного нано-мицеллярного раствора. В качестве разбавляющего раствора следует использовать только Рингера растворы лактатный или ацетатный для инфузий. Величина pH раствора должна быть в пределах от 5,0 до 7,5, концентрация ионов кальция и магния должна быть в пределах, величины которых приведены в таблице 1:

Таблица 1. Допустимые величины концентраций ионов кальция и магния в Рингера растворах лактатном или ацетатном для инфузий.

Ион	Диапазон (ммоль/л)
Ca^{2+}	1.0 – 3.5*
Mg^{2+}	0 – 2*

*Растворы, содержащие оба иона кальция и магния, должны иметь общую концентрацию кальция и магния в пределах от 1.8 до 3.5 ммоль/л.

Необходимое количество флаконов извлекается из холодильника, при этом цвет лиофилизата должен быть желтым или зеленовато-желтым. В случае, если лиофилизат изменил цвет на оранжево-красный, его следует уничтожить. Для достижения комнатной температуры флаконы следует поместить в защищенное от света место на 20 – 30 минут при температуре не выше 25 °С. Для растворения содержимого флакона стерильным шприцом во флакон медленно вводится 60 мл раствора, при этом струю с раствором следует направлять на внутреннюю стенку флакона, а не на лиофилизат. Содержимое флакона следует перемешать осторожными вращательными движениями по вертикальной оси флакона, не переворачивая и не встряхивая, в течение 20-30 секунд. Оставить флакон стоять на 3-5 минут в защищенном от света месте, после чего его снова вращают или поворачивают горлышком вниз до полного растворения порошка. Во избежание

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002952-090415
СОГЛАСОВАНО

пенообразования флакон не следует встряхивать. В случае обнаружения нерастворившихся частиц флакон следует поместить в шейкер для горизонтального встряхивания и вращать в течение 15 минут в защищенном от света месте. Полученный раствор должен быть прозрачным, зеленовато-желтого цвета, без видимых частиц или видимого осадка. В случае, если имеют место частицы, осадок или нарушение цветности (оранжево-красный), флакон с раствором следует уничтожить.

Содержимое необходимого количества флаконов вводят в пустой стерильный мешок для инфузий, который помещают в светозащитный пакет.

Для введения следует использовать не содержащие ДЭГФ (диэтилгексилфталат) инфузионные системы с мембранными фильтрами (размер пор от 5 до 15 мкм).

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных явлений, перечисленных в нижеследующей таблице, определена с использованием следующей шкалы.

Очень частые (≥1/10); частые (≥1/100 до <1/10); нечастые (≥1/1000 до <1/100); редкие (≥1/10000 до <1/1000); очень редкие (<1/10000); неизвестные (не могут оцениваться, исходя из имеющихся данных).

Со стороны органов кроветворения:

очень часто: нейтропения, анемия, тромбоцитопения и лейкопения;

часто: фебрильная нейтропения;

нечасто: диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гранулоцитопения, панцитопения.

Со стороны механизмов сопротивляемости инфекциям:

часто: вирусная инфекция дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей;

нечасто: сепсис, грипп, герпес простой, воспаление в месте введения, кожные инфекции, тонзиллит.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002952 - 090415
СОГЛАСОВАНО

Со стороны иммунной системы:

часто: гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ и питания:

очень часто: анорексия;

нечасто: гипонатриемия, клеточно-опосредованная цитотоксичность, гипомагниемия.

Психические нарушения:

часто: бессонница;

нечасто: депрессия, беспокойство.

Со стороны нервной системы:

очень часто: периферическая сенсорная нейропатия;

часто: периферическая нейропатия, пониженная тактильная чувствительность, головокружение, парестезия, головная боль, периферическая моторная нейропатия, дисгевзия, сонливость;

нечасто: полинейропатия.

Со стороны органа зрения:

часто: снижение остроты зрения;

нечасто: раздражение слизистой оболочки глаз, повышенное слезоотделение.

Со стороны органа слуха и равновесия:

нечасто: вертиго (вестибулярное головокружение).

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто: тахикардия, стенокардия, снижение артериального давления, гиперемия, флебит, повышение артериального давления, приливы;

нечасто: учащенное сердцебиение, синусовая тахикардия, цианоз, сосудистая недостаточность, васкулит, нарушение тонуса кровеносных сосудов, лимфатический отек, бледность, поверхностный флебит, тромбоз, боль в венах.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и

87768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002952 - 090415

средостения:

часто: диспноэ, кашель, заложенность носа, ротоглоточная дисфагия, ринорея;

нечасто: дыхательная недостаточность, асфиксия, дисфония, носовое кровотечение, аллергический ринит, ротоглоточный дискомфорт, глоточные нарушения.

Со стороны пищеварительной системы:

очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе;

часто: запор, боль в верхней части живота, вздутие живота, сухость во рту, диспепсия, стоматит, дискомфорт в животе;

нечасто: фекалит, гастрит, кровоточивость десен, метеоризм.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто: гепатит, увеличение активности «печеночных» трансаминаз, в частности аланинаминотрансферазы.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

очень часто: алопеция;

часто: эритема, сыпь, зуд, крапивница;

нечасто: отечность лица, гипергидроз, сухость кожи, поражение ногтей, поражение кожи, холодный пот, папулезная сыпь, нарушение окраски кожи.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

очень часто: артралгия;

часто: миалгия, боль в костях, боль в конечностях, боль в спине, мышечная слабость, мышечно-скелетная боль;

нечасто: дискомфорт в конечностях.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто: вагинальное кровотечение.

Местные реакции:

часто: покраснение, боль в месте введения;

87768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002952 - 090415
СОГЛАСОВАНО

нечасто: отек (в частности генерализованный), воспаление, эритема, экстравазация, грыжа, флебит в месте введения.

Прочие:

очень часто: астения, усталость;

часто: лихорадка, гипертермия, периферические отеки, дискомфорт и боль в груди, снижение веса;

нечасто: отечность лица, раздражение, чувство жара, озноб.

Передозировка

Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая сенсорная нейропатия, мукозиты.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфический антидот паклитаксела неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования по изучению взаимодействия препарата Пакликал® с другими лекарственными средствами не проводились.

В исследованиях in vitro было показано, что одновременное назначение с циметидином, ранитидином, дексаметазоном или дифенгидрамином не влияет на связывание паклитаксела с белками плазмы крови. Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. кетоконазол, циметидин, верапамил, диазепам, хинидин, циклоспорин и др.) подавляют метаболизм паклитаксела.

Особые указания

При работе с паклитакселом, как и с другими противоопухолевыми препаратами, необходимо соблюдать осторожность. Приготовлением растворов для вливания должен заниматься обученный персонал в специально предназначенной для этого зоне с соблюдением асептических условий. Необходимо пользоваться защитными перчатками. Следует

87768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002952 - 090415

принимать меры предосторожности во избежание контакта с кожей и слизистыми оболочками. При попадании на слизистые оболочки — промыть их водой, при попадании на кожу — водой с мылом.

Гематология:

Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) является токсическим эффектом, ограничивающим дозу препарата. Во время лечения препаратом необходимо через короткие промежутки времени определять содержание форменных элементов крови. Больным не следует вновь назначать препарат до восстановления содержания нейтрофилов до уровня не менее $1,5\times10^9$ /л крови, и содержания тромбоцитов до уровня не менее 100×10^9 /л крови.

Нарушение функции печени:

Пациентам с печеночной недостаточностью и связанным с ней повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессия) необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов. Пациентам с нарушениями печени тяжелой степени тяжести введение препарата противопоказано.

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта:

Тошнота, рвота и понос являются частыми нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В этом случае применяют симптоматическую терапию: противорвотные средства и средства для лечения диареи.

Обезвоживание:

Выраженное обезвоживание является серьезным нежелательным явлением, при подозрении на которое рекомендован прием пациентом дополнительной жидкости.

Реакции в месте введения внутривенной инфузии:

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПРАВО 2952 09.04.15
СОГЛАСОВАНО

Вводить с осторожностью, избегая попадания препарата 2952 окружающие ткани. При каких-либо признаках экстравазации (отеки, эритема, болевые ощущения) немедленно прекратить введение, аспирировать жидкость из катетера/канюли перед извлечением иглы, ввести стерильный солевой раствор или Рингера раствор лактатный/ацетатный для инфузий и наблюдать за состоянием пациента.

Гиперчувствительность:

Реакции гиперчувствительности, связанные с приемом препарата Пакликал®, в основном характеризуются от слабой до средней степени выраженности, представляя нарушения кожных покровов, подкожной ткани, общие нарушения и реакции в месте введения. Не было зафиксировано выраженных реакций гиперчувствительности, связанных с применением препарата Пакликал®. Незначительные симптомы, такие, как покраснение или кожные реакции, не требуют прерывания терапии препаратом. Реакции средней степени выраженности могут потребовать проведения премедикации кортикостероидами, антигистаминными средствами и/или антагонистами H_2 рецепторов при проведении последующих циклов терапии. Выраженные реакции, такие, как гипотензия, диспноэ, ангиоэдема или генерализованная крапивница требуют немедленного прекращения лечения паклитакселом и применения симптоматической терапии. Пациентам с выраженными реакциями гиперчувствительности не следует повторно применять лечения паклитакселом.

Следует внимательно обследовать пациентов перед назначением цикла лечения, в особенности, пациентов, имевших в анамнезе реакции гиперчувствительности при терапии другими формами паклитаксела.

Нейропатия:

Периферическая сенсорная нейропатия развивается часто и обычно носит умеренный характер. В случаях выраженной периферической нейропатии

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИП-000952-090415
СОГЛАСОВАНО

следует приостановить лечение до восстановления, при последующих курсах лечения дозу Пакликал® рекомендуется снизить.

Вспомогательные вещества:

После растворения препарат содержит приблизительно 28 мг натрия на дозу (0,063 мг натрия на мл). Это необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на контролируемой солевой диете.

Пациентам во время лечения препаратом Пакликал® и, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Принимая во внимание профиль побочных эффектов (утомляемость, головокружение и нарушение концентрации внимания), пациентам рекомендовано воздерживаться от управления транспортными средствами и занятием другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

По 60 мг в стеклянные флаконы (тип I, Евр. Фарм.), укупоренные бутилкаучуковыми пробками и обжатые комбинированными колпачками типа «флип-офф» из алюминия и полипропилена. На флаконы наклеивают этикетки. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

87768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002952 - 090415
СОГЛАСОВАНО

Срок годности

2 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

После растворения использовать согласно инструкции. Рекомендуется использовать немедленно после растворения. Приготовленный раствор пригоден для применения в течение 8 часов при условии хранения при температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Оасмиа Фармасьютикал АБ, Валлонгатан 1, SE – 752 28 Уппсала, Швеция
или Бакстер Онкология ГмбХ, Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Германия

Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная упаковка)

Оасмиа Фармасьютикал АБ, Валлонгатан 1, SE – 752 28 Уппсала, Швеция

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Оасмиа Фармасьютикал АБ, Валлонгатан 1, SE – 752 28 Уппсала, Швеция

Претензии предъявлять по адресу:

87768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002952 - 090415
СОГЛАСОВАНО

Оасмиа Фармасьютикал АБ, Валлонгатан 1, SE – 752 28 Уппсала, тел.: +4518505440, Швеция

Генеральный директор
ЗАО «ЛегисФарм» - О.В. Некрасов

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ЛегисФарм" 5077746743924 * МОСКВА *

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА ИЗДЕЛИЯ
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 5

87768