ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата ПАКЛИТЕРА (PACLITEURA)

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Паклитера
Международное непатентованное название: паклитаксел (paclitaxel)
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав
В 1 мл концентрата содержится:
активное вещество: паклитаксел 6 мг
вспомогательные вещества: этанол дегидратированный, макрогол глицерилрицинолеат.

Описание
Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или светло- желтая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Паклитера (паклитаксел) является противоопухолевым препаратом растительного происхождения, получаемым полусинтетическим путем из растения Taxus Baccata.
Механизм действия связан со способностью стимулировать "сборку" микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки.
Вызывает дозозависимое подавление костномозгового кроветворения. По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

Фармакокинетика
При внутривенном (в/в) введении в течение 3 часов в дозе 135 мг/м^2 максимальная концентрация (C_{max}) составляет 2170 нг/мл, площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) - 7952 нг/ч/мл; при введении той же дозы в течение 24 часов - 195 нг/мл и 6300 нг/ч/мл, соответственно. C_{max} и AUC дозозависимы: при 3 часовой инфузий увеличение дозы до 175 мг/м^2 приводит к повышению этих параметров на 68% и 89%, а при 24 часовом - на 87% и 26%, соответственно.
Связь с белками плазмы - 88-98%. Время полураспределения из крови в ткани - 30 мин. Легко проникает и абсорбируется тканями, накапливается преимущественно в печени, селезенке, поджелудочной железе, желудке, кишечнике, сердце, мышцах.
Метаболизируется в печени путем гидроксилирования с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2D8 (с образованием метаболита - 6-альфа-гидроксипаклитаксел) и CYP3CA4 (с образованием метаболитов 3-пара-гидроксипаклитаксел и 6-альфа, 3-пара-дигидроксипаклитаксел). Выводится преимущественно с желчью - 90%. При повторных инфузиях не кумулирует.
Период полувыведения и общий клиренс вариабельны и зависят от дозы и длительности

в/в введения: 13.1-52.7 ч и 12.2-23.8 л/ч/м^2, соответственно. После в/в инфузии (1-24 ч) общее выведение почками составляет 1.3-12.6% от дозы (15-275 мг/м^2), что указывает на наличие интенсивного внепочечного клиренса.

Показания к применению

- Рак яичников (терапия первой линии больных с распространенной формой заболевания или остаточной опухолью (более 1 см) после хирургического вмешательства (в комбинации с цисплатином) и терапия второй линии при метастазах после стандартной терапии, не давшей положительного результата).
- Рак молочной железы (наличие пораженных лимфатических узлов после стандартной комбинированной терапии (адъювантное лечение); после рецидива заболевания, в течение 6 месяцев после начала адъювантной терапии - терапия первой линии; метастатический рак молочной железы после неэффективной стандартной терапии - терапия второй линии).
- Немелкоклеточный рак легких (терапия первой линии больных, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии (в комбинации с цисплатином).
- Саркома Капоши у больных СПИДом (терапия второй линии)

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к паклитакселу или другим составным частям препарата (в том числе к 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 у больных СПИДом.
- Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью: угнетение костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелое течение ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), аритмии.
Безопасность и эффективность препарата Паклитера у детей не установлена.

Способ применения и дозы

Для предупреждения тяжелых реакций повышенной чувствительности всем больным должна проводиться премедикация с использованием глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов и антагонистов H_2 гистаминовых рецепторов. Например, 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата Паклитера, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения препарата Паклитера.
При выборе режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.
Паклитера вводится внутривенно в виде 3-х часовой или 24-х часовой инфузии в дозе 175 мг/м^2 или 135 мг/м^2 соответственно, с интервалом между введениями 3 недели. Препарат применяется в виде монотерапии или в комбинации с цисплатином (рак яичников и немелкоклеточный рак легких) или доксорубицином (рак молочной железы).
Рекомендуемая доза препарата Паклитера для лечения саркомы Капоши у больных со СПИДом составляет 100 мг/м^2 в виде 3-х часовой инфузии каждые 2 недели.

Введение препарата Паклитера не следует повторять до тех пор, пока содержание нейтрофилов не составит, по крайней мере, 1500/мкл крови, а содержание тромбоцитов, по крайней мере, 100000/мкл крови. Больным, у которых после введения Паклитеры наблюдалась выраженная нейтропения (содержание нейтрофилов <500/мкл крови в течение 7 дней или более длительного времени) или тяжелая форма периферической нейропатии в ходе последующих курсов лечения дозу Паклитеры следует снизить на 20 %.

Раствор для инфузий готовят непосредственно перед введением, разводя концентрат 0,9% раствором натрия хлорида, либо 5% раствором декстрозы, либо 5% раствором декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, либо 5% раствором декстрозы в растворе Рингера до конечной концентрации от 0,3 до 1,2 мг/мл. Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя, причем после фильтрования опалесценция раствора сохраняется.

При приготовлении, хранении и введении препарата Паклитера следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из ПВХ.

Паклитеру следует вводить через систему со встроенным мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 микрон).

Побочное действие

Частота и выраженность побочных эффектов носят дозозависимый характер.

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Подавление функции костного мозга, главным образом гранулоцитарного ростка, было основным токсическим эффектом, ограничивающим дозу препарата. Максимальное снижение уровня нейтрофилов обычно наблюдается на 8-11 день, нормализация наступает на 22 день.

Со стороны иммунной системы: в первые часы после введения Паклитеры могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся бронхоспазмом, снижением артериального давления, болями в области грудной клетки, приливами крови к лицу, кожными высыпаниями, генерализованной крапивницей, ангионевротическим отеком. Описаны единичные случаи озноба и болей в спине.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления (АД), реже – повышение АД, брадикардия, возможны тахикардия, нарушение ритма, атриовентрикулярная блокада, желудочковая бигеминия, изменения на ЭКГ, тромбоз венозных сосудов.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии, а также более частое развитие лучевого пневмонита у больных, одновременно проходящих курс лучевой терапии.

Со стороны нервной системы: главным образом парестезии. Редко - судорожные припадки типа grand mal, нарушения зрения, атаксия, энцефалопатия, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотонией.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, мукозиты, анорексия, запор. Единичные сообщения об острой кишечной непроходимости, перфорации кишечника, тромбозе брыжеечной артерии, ишемическом колите.

Со стороны функции печени: увеличение активности «печеночных» трансаминаз (чаще АСТ), щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови. Описаны случаи развития гепатонекроза и печеночной энцефалопатии.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция, редко – нарушение пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа, мультиформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит,

онихолизис.
Со стороны органов чувств: снижение остроты зрения, конъюнктивит, повышенное слезотечение.
Местные реакции: тромбофлебит, болевые ощущения, отек, эритема, индурация и пигментация кожи в месте инъекции; экстравазация может вызывать воспаление и некроз подкожной клетчатки.
Прочие побочные реакции: астения и общее недомогание, снижение толерантности к инфекциям (любой этиологии).

Передозировка
Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.
Лечение: симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия
Цисплатин снижает общий клиренс паклитаксела на 20% (при этом более выраженная миелосупрессия наблюдается в случае, когда паклитаксел вводят после цисплатина). 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.
Полиоксиэтилированное касторовое масло, входящее в состав паклитаксела, может вызывать экстракцию ДЭГП [ди-(2-гексил)фталата] из пластифицированных поливинилхлоридных (ПВХ) контейнеров, причем степень вымывания ДЭГП увеличивается при увеличении концентрации раствора и со временем.

Особые указания
Применение паклитаксела должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.
В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности вливание препарата Паклитера следует немедленно прекратить и начать симптоматическое лечение, причем вводить препарат повторно не следует.
Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, артериальное давление, частоту сердечных сокращений и число дыханий (особенно на протяжении первого часа инфузии), ЭКГ-контроль (и до начала лечения).
В случаях развития нарушений атриовентрикулярной проводимости, при повторных введениях необходимо проводить непрерывный кардиомониторинг.
Пациентам во время лечения Паклитерой и, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
Паклитера является цитотоксическим веществом, при работе с которым необходимо соблюдать осторожность, пользоваться перчатками и избегать его попадания на кожу или слизистые оболочки, которые в таких случаях необходимо тщательно промыть мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды.
После разведения концентрата физико-химическая стабильность препарата сохраняется в течение 96 часов при температуре ниже 25 ^{0}С.
После разведения раствор нельзя замораживать.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл.
По 30 мг/5 мл, 100 мг/16,7 мл, 150 мг/25 мл и 300 мг/50 мл во флаконах бесцветного стекла, укупоренных резиновой крышкой, закатанных алюминиевым колпачком и закрытых пластиковой крышкой «Flip off». По 1 флакону в картонной пачке с прилагаемой инструкцией по применению.

Условия хранения
При температуре от 15 до 25 °С в защищенном от света месте.
ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ

Срок годности
2 года.
Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптеки
По рецепту.

Производитель:

Страген Фарма С.А., Швейцария
Произведено Хаупт Фарма Волфратсхаузен ГмбХ, Германия.

Адрес: Швейцария, Женева 1211, ул. Гюго де Сенжер 3

Упаковано:
ООО «Протера», Россия
Юридический Адрес: 119421, Москва, Ленинский пр., д.99
Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

Адрес представительства в России:
ООО «Страген Фарма»
119421 Москва, Ленинский проспект, 99
Тел. (495) 662-50-65, Факс (495) 662-50-61

Директор ИДКЭЛС
профессор А.Н. Васильев

Генеральный директор
ООО «Страген Фарма» Е.А. Черных