«УТВЕРЖДАЮ»
Руководитель Департамента Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России

В.Е. Акимочкин
"06" мая 2003 г.

ОДОБРЕНО
Фармакологическим комитетом Минздрава России

Протокол № 2П
"20" февраля 2003 г.

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата
ПАКСЕН (PAXENE)

Регистрационный номер: ПN014957/01-2003г.
Торговое название препарата – ПАКСЕН
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: кислота лимонная безводная, масло касторовое полиоксилированное, этанол.

ОПИСАНИЕ
Прозрачный желтоватый раствор без видимых механических включений.

Фармакотерапевтическая группа-противоопухолевое средство, алкалоид. Код АТХ :L01CD01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика
Паксен (паклитаксел) является противоопухолевым препаратом природного происхождения, получаемым полусинтетическим путем из растения Taxus Baccata.
Механизм действия связан со способностью стимулировать «сборку» микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их стуктуру и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки.
Вызывает дозозависимое подавление костно-мозгового кроветворения. По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, снижение репродуктивной функции.
Фармакокинетика
При внутривенном (в/в) введении в течение 3 часов в дозе 135 мг/м^2 максимальная концентрация (С 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. С max и AUC дозозависимы: при 3 часовой инфузии увеличение дозы до 175 мг/м^2 приводит к повышению этих параметров на 68% и 89%, соответственно, при 24 часовом на 87 % и 26 %, соответственно. Связь с белками плазмы – 88-98%. Средний объем распределения-198-688 л/м^2. Время полураспределения из крови в ткани - 30 мин. Легко проникает и адсорбируется тканями, накапливается преимущественно в печени, селезенке, поджелудочной железе, желудке, кишечнике, сердце, мышцах.
Метаболизируется в печени путем гидроксилирования с участием изоферментов цитохрома Р450

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 кумулируется.
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. Общий клиренс - 11-24 л/кв.м.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Рак яичников (терапия первой линии больных с распространенной формой заболевания или остаточной опухолью (более 1 см) после лапаротомии (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).
- Саркома Капоши у больных СПИДом (терапия второй линии, после неэффективной терапии липосомальными антрациклинами)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к препарату, а также другим препаратам, лекарственная форма которых включает полиоксилированное касторовое масло.
- Беременность и период кормления грудью.
- 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.

С осторожностью: тромбоцитопения (менее 100000/мкл), печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелое течение ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), аритмии.
Применение в педиатрии. Безопасность и эффективность препарата Паксен 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 Паксен, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения препарата Паксен.
Паксен вводится внутривенно в виде 3-х часовой или 24-х часовой инфузии в дозе 135-175 мг/м^2 с интервалом между курсами 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 Паксен для лечения Саркомы Капоши у больных со СПИДом составляет 100 мг/м^2 в виде 3-х часовой инфузии каждые 2 недели.

При выборе режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.
Введение препарата Паксен 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 Паксена наблюдалась выраженная нейтропения (содержание нейтрофилов <500/мм^3 крови в течение 7 дней или более длительного времени) или тяжелая форма периферической нейропатии в ходе последующих курсов лечения дозу Паксена следует снизить на 20 % .
Раствор препарата 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 Паксен следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из ПВХ.

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.
Аллергические реакции: в первые часы после введения Паксена могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся бронхоспазмом, снижением артериального давления, болями за грудиной, 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, реже – повышение АД, брадикардия, возможны тахикардия, атриовентрикулярная блокада, изменения на ЭКГ, тромбоз сосудов и тромбофлебит.
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 пищеварительной системы: 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.
Местные реакции: болевые ощущения, отек, эритема, индурация и пигментация кожи в месте инъекции; экстравазация может вызывать воспаление и некроз подкожной клетчатки.
Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция, редко нарушение пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа.
Прочие побочные реакции: астения и общее недомогание.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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 связь паклитаксела с белками плазмы крови.

Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. кетоконазол, циметидин, дексаметазон, верапамил, диазепам, хинидин, циклоспорин и др.) подавляют метаболизм паклитаксела. Данное взаимодействие при назначении препаратов в терапевтических дозах клинического значения не имеет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение Паксена должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

Для предупреждения тяжелых реакций повышенной чувствительности всем больным должна проводиться премедикация с использованием глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов и антагонистов H_2 гистаминовых рецепторов: 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения Паксена, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения Паксена.

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности вливание препарата Паксен следует немедленно прекратить и начать симптоматическое лечение, причем вводить препарат повторно не следует.

Полиоксиэтилированное касторовое масло, входящее в состав препарата Паксен, 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. Поэтому, при приготовлении, хранении и введении препарата Паксен следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из ПВХ.

Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, АД, ЧСС 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.

Если Паксен используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить Паксен, а затем цисплатин.

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

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Паксен 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.

Форма выпуска

Концентрат во флаконах по 30 мг/5 мл, 100 мг/16,7 мл ,150 мг/25 мл и 300 мг/50 мл. По 1 флакону в упаковке с прилагаемой инструкцией по применению.

Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре от + 10° до + 25° С.
ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ

Срок годности – 3 года.
Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптеки
По рецепту врача.

Производитель
АЙВЭКС – ЧР а.с., Чешская Республика
Входит в состав IVAX Corporation
Адрес представительства: 103031 Москва, Дмитровский переулок д. 9.
Тел. 7 (095) 234-97-13

Директор ИДКЭЛ В.В.Чельцов

Представитель фирмы