МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПАКТАЛЕК

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Пакталек

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: макрогола глицерилрицинолеат – 527 мг, этанол безводный до 1 мл.

Описание

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватого цвета вязкая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид.

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пакталек (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 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 (Cmax) 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. Cmax 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 крови - 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 P450 CYP2C8 (с образованием метаболита - 6-альфа-гидроксипаклитаксела) и CYP3CA4 (с образованием метаболитов 3-пара-гидроксипаклитаксела и 6-альфа, 3-пара-дигидроксипаклитаксела). 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 мес после начала адъювантной терапии - терапия первой линии; метастатический рак молочной железы после неэффективной стандартной терапии - терапия второй линии).
- Немелкоклеточный рак легкого (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.
- Детский возраст (безопасность и эффективность не установлены).

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.

Способ применения и дозы

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

При выборе режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Пакталек вводится внутривенно в виде 3-х часовой или 24-х часовой инфузии в дозе 175 мг/м^2 или 135 мг/м^2 с интервалом между введениями 3 недели. Препарат применяется в виде монотерапии или в комбинации с цисплатином (рак яичников и немелкоклеточный рак легкого) или доксорубицином (рак молочной железы).

Рекомендуемая доза препарата Пакталек для лечения саркомы Капоши у больных СПИДом составляет 100 мг/м^2 в виде 3-х часовой инфузии каждые 2 недели.

Введение препарата Пакталек 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 Пакталек

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 Пакталек следует снизить на 20 %.

Правила приготовления раствора для инфузий.

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 многократном отборе препарата из флакона концентрат для приготовления раствора для инфузий остается микробиологически, физически и химически стабильным на протяжении 28 суток при температуре 25 °С.

При приготовлении, хранении и введении препарата Пакталек следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из поливинилхлорида (ПВХ).

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

Если невскрытые флаконы помещаются в холодильник, может образоваться осадок, который вновь растворяется при незначительном перемешивании (или без перемешивания) по достижении комнатной температуры. Качество продукта при этом не ухудшается. Если раствор остается мутным, или если отмечается наличие нерастворимого осадка, флакон следует уничтожить.

Побочное действие

Частота и выраженность побочных эффектов носят дозозависимый характер.

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении препарата, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), крайне редко (<1/10000).

Со стороны органов кроветворения

Очень часто: выраженная нейтропения, выраженная лейкопения, тромбоцитопения, анемия;

Часто: фебрильная нейтропения;

Нечасто: выраженная анемия;

Очень редко: острый миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром. 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

Очень часто: реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в основном кожными высыпаниями и "приливами" крови к лицу;

Нечасто: гиперчувствительность замедленного типа, выраженные реакции гиперчувствительности, требующие дополнительного лечения (напр. снижение артериального давления, ангионевротический отек, респираторный дистресс-синдром, генерализованная крапивница);

Редко: анафилактические реакции;

Очень редко: анафилактический шок, включая летальные случаи;

Описаны единичные случаи озноба и болей в спине.

Со стороны нервной системы

Очень часто: периферическая нейропатия (главным образом, парестезии), сонливость;

Часто: тяжелая нейропатия (главным образом, периферическая), головокружение, повышенная возбудимость, бессонница, нарушение мышления, депрессия, гипокинезия, нарушение походки, гипестезия, изменение вкуса, головная боль;

Редко: периферическая моторная нейропатия (приводящая к дистальной слабости);

Очень редко: судорожные припадки типа grand mal, атаксия, острая энцефалопатия, спутанность сознания, поражение зрительного нерва, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотонией.

Со стороны органов чувств

Часто: звон в ушах;

Нечасто: сухость глаз, амблиопия, дефекты поля зрения;

Очень редко: расстройства зрения (мерцающая скотома), в частности, у пациентов, получающих дозы превышающие рекомендованные, снижение остроты зрения, конъюнктивит, повышенное слезотечение, снижение слуха по нейросенсорному типу, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Очень часто: снижение артериального давления (АД);

Часто: тахикардия, сердцебиение, брадикардия, обморок, вазодилатация (приливы);

Нечасто: кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, желудочковая бигеминия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбофлебит, повышение АД, тромбоз венозных сосудов;

Редко: нарушение ритма, изменения на ЭКГ;

Очень редко: шок.

Со стороны дыхательной системы

Часто: одышка, носовое кровотечение;

Редко: интерстициальная пневмония, фиброз легких;

Очень редко: кашель, легочная гипертензия, эмболия легочной артерии, а также более частое развитие лучевого пневмонита у больных, одновременно проходящих курс лучевой терапии.

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, мукозит, запор, стоматит, боль в животе;

Часто: сухость во рту, изъязвления слизистой ротовой полости, мелена, диспепсия;

Очень редко: анорексия, острый панкреатит, эзофагит, асцит, увеличение активности «печеночных» трансаминаз (чаще аспартат аминотрансферазы), щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови.

Имеются единичные сообщения об острой кишечной непроходимости, перфорации кишечника, тромбозе брыжеечной артерии, ишемическом колите.

Описаны случаи развития гепатонекроза и печеночной энцефалопатии.

Со стороны кожи и кожных придатков

Очень часто: алопеция;

Часто: обратимые изменения кожи, сухость кожных покровов, эксфолиативный дерматит, псориаз, сыпь, акне, умеренно выраженные нарушения ногтевой пластины;

Нечасто: нарушение пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа;

Редко: эритема;

Очень редко: мультиформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница, онихолизис.

Со стороны костно-мышечной системы

Очень часто: артралгия, миалгия;

Часто: боль в костях, судороги в ногах, миастения, боль в спине.

Местные реакции

Часто: умеренно выраженные явления в месте инъекции (болевые ощущения, отек, эритема, индурация и пигментация кожи, экстравазация может вызывать воспаление и некроз подкожной клетчатки).

Прочие

Очень часто: астения, отеки (включая периферические и отеки лица), снижение толерантности к инфекциям (любой этиологии);

Часто: гриппоподобный синдром, недомогание, боль в груди, озноб, подъем температуры;

Нечасто: дегидратация, снижение или повышение массы тела, тяжелые инфекции, септический шок.

Передозировка

Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение: симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

При введении паклитаксела после цисплатина клиренс паклитаксела снижается приблизительно на 20%, при этом наблюдается более выраженная миелосупрессия, в связи с чем, цисплатин рекомендуется вводить после паклитаксела.

Одновременное назначение с циметидином, ранитидином, дексаметазоном или дифенгидрамином не влияет на связь паклитаксела с белками плазмы крови.

При применении паклитаксела в комбинации с доксорубицином может наблюдаться повышение содержания доксорубицина и его активного метаболита доксорубицинола в плазме крови.

Полиоксиэтилированное касторовое масло, входящее в состав паклитаксела, может вызывать экстракцию ДЭГФ [ди-(2-диэтилгексил)фталата] из пластифицированных

поливинилхлоридных (ПВХ) контейнеров, причем степень вымывания ДЭГФ увеличивается при увеличении концентрации раствора и со временем.

Особые указания

Лечение препаратом Пакталек должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

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

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности вливание препарата Пакталек 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 препаратом Пакталек и, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

Пакталек 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.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта, занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/5 мл, 100 мг/16,7 мл, 150 мг/25 мл, 210 мг/35 мл, 250 мг/41,7 мл, 300 мг/50 мл (6 мг/мл). По 5 мл во флаконах из трубки стеклянной или по 5 мл, 16,7 мл, 25 мл, 35 мл, 41,7 мл, 50 мл во флаконах из стекла, укупоренных пробками резиновыми с алюминиевыми колпачками.

По 1 флакону по 5 мл или 16,7 мл, 25 мл, 35 мл, 41,7 мл, 50 мл вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 °С до 25 °С.

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:

ПАО «Харьковское предприятие по производству иммунобиологических и лекарственных препаратов «Биолек» (ПАО «Биолек»).

Адрес: Украина, 61070, г. Харьков, Померки, тел. (057) 700 34 65

www.biolik.com.ua

Организация, принимающая претензии:

ОАО «Фармстандарт».

Адрес: 141700, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5 «Б»

тел./факс (495) 970-00-30/32

www.pharmstd.ru

Представитель
ОАО «Фармстандарт» Е.С. Боброва