

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.03.2016 № 198
Реєстраційне посвідчення
№ 11/А/14997/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІТОТАКС-М
(МІТОТАХ-М)

Склад:

діюча речовина: паклітаксел;

1 мл розчину містить 6 мг паклітакселу;

допоміжні речовини: олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована; етанол безводний.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора в'язка рідина світлого жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Таксани. Код АТХ L01C D01.

Фармакологічні властивості/Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Паклітаксел є антими́тогеном рослинного походження, що діє на мікротрубочковий апарат клітини. Він стимулює складання мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує їх, запобігаючи деполімеризації. Унаслідок цього порушується нормальний процес динамічної реорганізації мікротрубочкових мереж, важливий для клітинних функцій. Окрім того, паклітаксел індукує утворення аномальних структур або «зв'язок» мікротрубочок упродовж клітинного циклу, а також множинних «зірок» з мікротрубочок під час мітозу.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення спостерігається двофазове зниження концентрації паклітакселу у плазмі крові.

Фармакокінетика паклітакселу вивчалася після вливання препарату у дозах 135 мг/м² і 175 мг/м² поверхні тіла протягом 3 і 24 годин. Середня тривалість періоду напіввиведення під час термінальної фази становила 3-52,7 години, а середній загальний кліренс з організму – 11,6-24 л/год·м². Коливання рівнів системної експозиції паклітакселу під час різних курсів терапії були мінімальними. Кумуляції паклітакселу при багаторазових курсах лікування зафіксовано не було.

Результати досліджень *in vitro* свідчать, що 89-98 % паклітакселу зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм паклітакселу у людини ще не повністю вивчений. Із сечею у незміненому вигляді виводиться від 1,3 % до 12,6 % від введеної дози, що свідчить про екстенсивний ненирковий кліренс. Паклітаксел метаболізується переважно у печінці і виводиться головним чином через жовч. Імовірно, що метаболізація паклітакселу відбувається за участю ізоферментів цитохрому Р450. Середній рівноважний об'єм розподілу паклітакселу становив від 198 до 688 л/м², що свідчить про широкий позасудинний розподіл та/або зв'язування з тканинами. При інфузії

тривалістю 3 години фармакокінетика паклітакселу мала нелінійний характер. При підвищенні дози на 30 % з 135 мг/м² до 175 мг/м² поверхні тіла максимальна концентрація у плазмі крові підвищувалася і АUC збільшувалася відповідно на 75 % і 81 %.

Після внутрішньовенного введення дози 100 мг/м² у вигляді тригодинної інфузії у 19 пацієнтів з КС, середня C_{max} була 1,53 нг/мл (діапазон 761-2,860 нг/мл) і середня АUC 5,619 нг·год/мл (діапазон 2,609-9,428 нг·год/мл). Кліренс становив 20,6 л/год/м² (діапазон 11-38), а об'єм розподілу становив 291 л/м² (діапазон 121-638). Термінальне напіввиведення – у середньому 23,7 години (діапазон 12-33).

Варіабельність системного впливу паклітакселу у різних пацієнтів була мінімальною. Не було ніяких доказів про накопичення паклітакселу в організмі після кількох курсів лікування.

Результати досліджень *in vitro* свідчать, що 89-98 % паклітакселу зв'язується з білками плазми крові. Присутність циметидину, ранітидину, дексаметазону або дифенгідраміну не впливає на зв'язування паклітакселу з білками крові.

Після введення паклітакселу, міченого радіоактивним ізотопом, 26,2 % і 6 % радіоактивності виводилося з калом у вигляді 6α-гідроксипаклітакселу, 3'-р-гідроксипаклітакселу і 6α-3'-р-дігідроксипаклітакселу відповідно. Утворення цих гідроксильованих метаболітів каталізується ізоферментами CYP2C8, CYP3A4 і CYP2C8 і CYP3A4 відповідно.

Вплив порушень функцій нирок і печінки на метаболізм паклітакселу при тригодинній інфузії не вивчався. Фармакокінетичні параметри, отримані у 1 пацієнта, який потребував гемодіалізу і отримував паклітаксел у дозі 135 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних інфузій, не відрізнялися від показників у пацієнтів без порушення функції нирок.

У клінічних випробуваннях, де паклітаксел і доксорубіцин вводили одночасно, розподіл і виведення доксорубіцину і його метаболітів були тривалими. Загальний вплив доксорубіцину на плазму крові був на 30 % вищим, коли паклітаксел вводили негайно після доксорубіцину, ніж коли був 24-годинний інтервал між препаратами.

Для використання паклітакселу у комбінації з іншими препаратами необхідно звернутися до короткої характеристики лікарського засобу цисплатину або трастузумабу для інформації про використання цих лікарських засобів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак яєчників:

– препарат першої лінії для лікування раку яєчників, а також у комбінації з цисплатином при поширеній формі раку яєчників або при залишкових пухлинах після лапаротомії розміром більше 1 см;

– препарат другої лінії для лікування метастатичного раку яєчників, якщо стандартна терапія препаратами платини виявилася неефективною.

Рак молочної залози:

– ад'ювантне лікування пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами;

– первинна хіміотерапія місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози у комбінації з антрациклінами або з трастузумабом у разі виявленої імуногістохімічним методом надекспресії онкопротеїну HER-2 (3+) або ж при наявності протипоказань до терапії антрациклінами;

– монотерапія метастатичного раку молочної залози після неефективної стандартної терапії.

Поширений недрібноклітинний рак легенів (комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування та/або променевої терапії).

Саркома Капоші (СК) у хворих на СНІД (у хворих на СНІД у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами).

Протипоказання.

Гіперчутливість до паклітакселу або до інших компонентів препарату (особливо до олії рицинової поліетоксильованої).

Нейтропенія (початкова кількість нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, у разі саркоми Капоші у хворих на СНІД кількість нейтрофілів $< 1 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Супутні тяжкі неконтрольовані інфекції у хворих на саркому Капоші.

Тяжкі порушення функції печінки.

Особливі заходи безпеки.

Інструкції медичному персоналу

При роботі з Мітотакс-М, як і з іншими цитостатичними препаратами, необхідно дотримуватись обережності. Приготуванням розчинів для інфузій має займатися підготовлений персонал у спеціально відведеній зоні з додержанням усіх правил асептики.

Необхідно користуватися захисними рукавичками. Слід уникати потрапляння розчинів паклітакселу на шкіру та слизові оболонки. Якщо це все ж таки трапилось, уражені ділянки шкіри слід промити водою з милом. У цих місцях можливе поколювання, жар і почервоніння шкіри. При потраплянні препарату на слизові оболонки їх необхідно ретельно промити водою. При вдиханні розчинів паклітакселу можливі задишка, біль у грудях, печіння у горлі та нудота.

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, що були в контакт з паклітакселом, необхідно знищувати згідно з установленою процедурою утилізації відходів, що містять цитотоксичні речовини.

Приготування інфузійних розчинів для внутрішньовенного введення.

Перед застосуванням концентрат для приготування розчину для інфузій Мітотакс-М необхідно розвести, дотримуючись правил асептики, 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % розчином глюкози або 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині хлориду натрію або 5 % розчином глюкози у розчині Рінгера до кінцевої концентрації 0,3-1,2 мг/мл.

Приготовані розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом основи-носія. Фільтрація не дозволяє ліквідувати каламутність. Розчин паклітакселу необхідно вводити через вбудовані в інфузійні системи мембранні фільтри з розміром пор $\leq 0,22$ мкм. При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається.

Щоб мінімізувати вилучування діетилгексилфталату (ДЕНР) з інфузійних мішків, систем або іншого медичного обладнання з пластифікованого полівінілхлориду, розведені розчини для інфузій слід зберігати у посуді з матеріалів, що не містять ПВХ (пляшках зі скла, поліпропілену, мішках з поліпропілену, поліолефіну) і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можна підключати короткими трубками з полівінілхлориду, це не спричиняє значного вилучування ДЕНР.

Рекомендації щодо зберігання препарату після відкриття флакону.

Після відкриття флакона перед розведенням: продемонстрована хімічна та фізична стабільність протягом 28 днів при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору, після першого відкриття концентрований розчин для інфузій може зберігатися протягом не більше 28 днів при температурі не вище 25 °С. Якщо розчин не вводити негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач (медичний персонал).

Після розведення: розчин для інфузій є хімічно і фізично стабільним протягом 27 годин при температурі не вище 25 °С.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Премедикація циметидином не впливає на кліренс паклітакселу.

При комбінованому лікуванні паклітакселом і цисплатином раку яєчника паклітаксел рекомендується вводити перед цисплатином. У такому разі профіль безпеки такий самий, як і при

монотерапії паклітакселом. Якщо ж паклітаксел вводиться після цисплатину, спостерігається більш тяжка мієлосупресія, а кліренс паклітакселу знижується приблизно на 20 %. Ризик розвитку ниркової недостатності у хворих на рак яєчників, які одержують комбіновану терапію паклітакселом і цисплатином, вищий, ніж при монотерапії цисплатином.

Оскільки елімінація доксорубіцину і його активних метаболітів може знижуватися при скороченні періоду часу між введенням паклітакселу і доксорубіцину, при первинній хімотерапії метастатичного раку молочної залози паклітаксел необхідно вводити через 24 години після доксорубіцину.

Метаболізм паклітакселу частково каталізується ізоферментами CYP2C8 і CYP3A4 цитохрому P450. Клінічні дослідження продемонстрували, що головною метаболічною трансформацією у людей є CYP2C8-опосередковане перетворення паклітакселу у $\beta\alpha$ -гідроксипаклітаксел. Клінічно значущої взаємодії з іншими ферментами, крім CYP2C8, не очікується. Паралельний прийом кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, не уповільнює виведення паклітакселу з організму, тому обидва препарати можна застосовувати одночасно, без корекції доз. Інформація про можливу взаємодію паклітакселу з індукторами та інгібіторами CYP3A4 обмежена, тому необхідна обережність при одночасному застосуванні інгібіторів (наприклад еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу) або індукторів (наприклад рифампіцину, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу, ефавірензу, невірапіну) ізоферментів CYP2C8 і CYP3A4.

Дослідження фармакокінетики паклітакселу у хворих із саркомою Капоші, які одержували супутню терапію кількома препаратами, свідчать про значне зниження системного кліренсу паклітакселу при одночасному застосуванні нелфінавіру і ритонавіру, але не індинавіру. Інформації щодо взаємодії паклітакселу з іншими інгібіторами протеази недостатньо, тому паклітаксел необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують супутню терапію інгібіторами протеази.

Особливості застосування.

Лікування Мітотакс-М необхідно здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хімотерапевтичних засобів. Оскільки можливі реакції гіперчутливості, в наявності має бути відповідне реанімаційне обладнання.

Враховуючи можливість екстравазації, рекомендовано ретельно контролювати зону інфузії на предмет інфільтрації при введенні препарату.

Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H_2 -рецепторів. При комбінованому застосуванні разом з цисплатином Мітотакс-М слід вводити до цисплатину.

Тяжкі реакції гіперчутливості

Після відповідної премедикації тяжкі реакції гіперчутливості, які характеризуються задишкою та гіпотензією, вимагають необхідного лікування. Ангіоневротичний набряк, генералізована кропив'янка спостерігаються менш ніж у 1 % пацієнтів.

Імовірно, що ці реакції опосередковані гістаміном. У разі тяжких реакцій гіперчутливості інфузію паклітакселу необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування. Повторно таким пацієнтам паклітаксел не слід призначати.

Пригнічення функції кісткового мозку

Пригнічення функції кісткового мозку (переважно нейтропенія) є головним дозолімітуючим фактором. Під час лікування Мітотакс-М необхідно часто визначати кількість формених елементів крові. Повторні введення препарату дозволяються лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ у хворих на саркому Капоші), а тромбоцитів – $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ у хворих на саркому Капоші). Повідомлялося, що більшість пацієнтів з саркомою Капоші отримували гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (G-CSF).

Тяжкі порушення провідності серця

Тяжкі порушення провідності серця при лікуванні Мітотакс-М спостерігалися рідко. У разі значних порушень провідності призначається відповідне лікування, а під час наступних введень паклітакселу проводиться безперервний моніторинг роботи серця. В усіх інших пацієнтів рекомендується часто контролювати головні показники стану організму, особливо у першу годину введення паклітакселу. Під час введення паклітакселу можливий розвиток артеріальної гіпотензії, гіпертензії і брадикардії. Зазвичай у пацієнтів немає скарг, і в цілому ці стани не потребують лікування. Тяжкі серцево-судинні порушення частіше спостерігалися у пацієнтів з дрібноклітинним раком легень, ніж з раком молочної залози чи яєчників. Повідомлялося про один випадок серцевої недостатності, пов'язаної з паклітакселом, у хворих на СНІД із саркомою Капоші.

При застосуванні паклітакселу в комбінації з доксорубіцином або трастузумабом для первинного лікування метастатичного раку молочної залози слід моніторити серцеву функцію. Перед тим, як прийняти рішення про застосування вищезгаданої комбінації, пацієнту слід провести кардіологічне обстеження, включаючи збір анамнезу, медичний огляд, ЕКГ, ехокардіограму та/чи мультипроекційне ізотопне дослідження серця. Функцію серця слід контролювати і надалі під час лікування (наприклад раз на три місяці). Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвивається серцева дисфункція. В такому разі слід ретельно оцінити сукупну дозу ($\text{мг}/\text{м}^2$) антрацикліну, при прийнятті рішення про частоту оцінки серцевої функції. Якщо обстеження виявило погіршення серцевої функції, навіть безсимптомне, слід оцінити користь від подальшого лікування та можливі серцеві розлади, включаючи потенційно необоротні. При застосуванні подальшого лікування перевірку серцевої функції слід здійснювати більш часто (наприклад кожні 1-2 курси лікування). Детальніша інформація наведена в інструкціях для медичного застосування доксорубіцину та трастузумабу.

Периферична нейропатія

Хоча периферична нейропатія є частим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом, її тяжкі форми спостерігаються рідко. У тяжких випадках рекомендується знижувати на 20 % всі наступні дози паклітакселу (у хворих на саркому Капоші – на 25 %). У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень чи раком яєчників, які отримували лікування першої лінії, при застосуванні паклітакселу у вигляді 3-годинної інфузії у комбінації з цисплатином тяжка нейротоксичність спостерігалася більш часто порівняно із окремим застосуванням паклітакселу та циклофосфаміду, з наступним застосуванням цисплатину.

Слід уникати внутрішньоартеріального введення паклітакселу, оскільки в дослідженнях місцевої переносимості у тварин після внутрішньоартеріального введення спостерігали тяжкі тканинні реакції.

Тяжкі порушення функції печінки

Паклітаксел не рекомендується призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки, оскільки підвищується ризик токсичного впливу препарату, зокрема мієлосупресії III-IV ступеня. Повідомлялося про підвищення токсичності паклітакселу при його введенні у вигляді 3-годинної інфузії пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого ступеня. При більш тривалому введенні паклітакселу пацієнтам із порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступеня відмічалася посилення мієлосупресії. Стан пацієнтів слід уважно контролювати щодо розвитку тяжкої мієлосупресії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня.

Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих з холестазом. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел.

Оскільки паклітаксел містить етанол, слід враховувати його можливий вплив на ЦНС, а також інші можливі ефекти.

Паклітаксел містить олію рицинову поліетиксильовану, яка може викликати тяжкі алергічні реакції.

Псевдомембранозний коліт

Рідко при лікуванні паклітакселом повідомлялося про розвиток псевдомембранозного коліту, включаючи випадки, коли пацієнти одночасно не лікувалися антибіотиками.

Тяжкий мукозит

У пацієнтів із саркомою Капоші рідко відзначався тяжкий мукозит. Якщо такі реакції з'являються, дозу паклітакселу слід зменшити на 25 %.

Інтерстиціальний пневмоніт

Спостерігається у пацієнтів, які паралельно проходять курс променевої терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Інформація про лікування паклітакселом вагітних жінок відсутня. Як і інші цитотоксичні препарати, паклітаксел може шкідливо впливати на плід, тому його не слід призначати у період вагітності. Жінкам слід користуватися контрацептивними засобами, щоб запобігти вагітності у період лікування паклітакселом і негайно інформувати лікаря, якщо вагітність все ж таки настала. Після завершення лікування паклітакселом жінкам та чоловікам дітородного віку та /чи їх партнерам слід застосовувати контрацепцію протягом як мінімум 6 місяців.

Оскільки існує ризик розвитку безпліддя, чоловікам перед лікуванням паклітакселом слід проконсультуватися щодо кріоконсервації сперми.

Під час лікування паклітакселом годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У період лікування паклітакселом необхідно утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Необхідно враховувати, що препарат містить спирт, а деякі побічні реакції можуть негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

До початку лікування Мітотакс-М усім пацієнтам необхідно отримати премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H₂-рецепторів за такою схемою:

Препарат	Доза	Час прийому
Дексаметазон	20 мг перорально або внутрішньовенно (8-20 мг для пацієнтів із саркомою Капоші)	При пероральному застосуванні: приблизно за 6 і 12 годин до введення паклітакселу. При внутрішньовенному застосуванні: за 30-60 хвилин до введення паклітакселу.
Дифенгідрамін (або еквівалентний антигістамінний препарат)	50 мг внутрішньовенно	За 30-60 хвилин до введення паклітакселу.
Циметидин або ранітидин	300 мг внутрішньовенно 50 мг внутрішньовенно	За 30-60 хвилин до введення паклітакселу.

Розчин паклітакселу необхідно вводити внутрішньовенно краплинно за допомогою інфузійних систем з вбудованими мембранними фільтрами з розміром пор $\leq 0,22$ мкм.

Як препарат першої лінії раку яєчників.

Відповідно до тривалості інфузії рекомендуються дві дози Мітотакс-М:

– паклітаксел у дозі 175 мг/м² поверхні тіла вводити шляхом внутрішньовенного вливання тривалістю 3 години, потім вводиться цисплатин у дозі 75 мг/м². Інтервал між курсами лікування – 3 тижні;

– паклітаксел у дозі 135 мг/м² поверхні тіла вводити у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії, потім вводити цисплатин у дозі 75 мг/м². Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

Як препарат другої лінії раку яєчників. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Зазвичай слід призначати не більше 4 курсів з інтервалами 3 тижні.

Ад'ювантна хіміотерапія при раку молочної залози. Паклітаксел слід призначати після терапії антрациклінами або циклофосфамідами. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Проводити 4 курси з інтервалами 3 тижні.

Хіміотерапія першої лінії раку молочної залози. При застосуванні у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м² поверхні тіла) паклітаксел вводити через 24 години після доксорубіцину. Рекомендована доза паклітакселу 175 мг/м² поверхні тіла, вводити шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

При комбінованому застосуванні паклітаксел вводити за попередньою схемою.

Паклітаксел можна вводити через день після введення першої дози трастузумабу або одразу після введення наступних доз трастузумабу, якщо попереднє введення переносилось добре.

Хіміотерапія другої лінії раку молочної залози. Паклітаксел рекомендується вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні

Хіміотерапія поширеного недрібноклітинного раку легень. Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. Паклітаксел вводити у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій, потім – застосовувати цисплатин у дозі 80 мг/м² поверхні тіла. Інтервал між курсами лікування – 3 тижні.

Хіміотерапія саркоми Капоші у хворих на СНІД. Рекомендована доза препарату становить 135 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через кожні 3 тижні або 100 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через кожні 2 тижні.

Повторні введення паклітакселу можливі лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів – до рівня $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. Хворим, у яких спостерігалася тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів була нижчою за $0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом 7 днів і більше) або тяжка периферична нейропатія чи мукозит (3-го ступеня тяжкості або вище), наступні дози паклітакселу слід зменшувати на 25 % (до 75 мг/м²).

Корекція дози протягом лікування хворих з метастатичним раком молочної залози, раком яєчників та недрібноклітинним раком легень. Повторні введення паклітакселу можливі лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів – до рівня $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Хворим, у яких спостерігалася тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів була нижчою за $0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом 7 днів і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози слід зменшувати на 20 % (для хворих з недрібноклітинним раком легень та при терапії першої лінії раку яєчників) або на 25 % (для хворих з метастатичним раком молочної залози та раком яєчників). Пацієнти, у яких під час лікування паклітакселом спостерігається мукозит (2-го ступеня тяжкості або вище), наступні дози паклітакселу слід зменшувати на 25 %.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Пацієнтам із важкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел.

Наступні дози паклітакселу необхідно коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнта. Повторні введення можливі лише після збільшення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів – до рівня $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Хворим, у яких спостерігалася тяжка

нейтропенія (кількість нейтрофілів була нижчою за $0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом 7 днів і більше) або тяжка периферична нейропатія, наступні дози слід зменшувати на 20 % (для хворих на саркому Капоші на 25 %).

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих із порушеннями функції нирок.

Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій.

Перед застосуванням концентрат для розчину для інфузій Мітотакс-М необхідно розвести, дотримуючись правил асептики, 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % розчином глюкози або 5 % розчином глюкози у 0,9 % розчині хлориду натрію або 5% розчином глюкози у розчині Рінгера до кінцевої концентрації паклітакселу 0,3-1,2 мг/мл.

Готові до застосування розчини для інфузій можуть бути каламутними, що зумовлено складом основи-носія. Фільтрація не ліквідує каламутність. Розчин паклітакселу необхідно вводити через вбудовані в інфузійні системи мембранні фільтри з розміром пор $\leq 0,22$ мкм. При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається.

Щоб мінімізувати вилужування диетилгексилфталату (ДЕНР) з інфузійних мішків, систем або іншого медичного обладнання з пластифікованого полівінілхлориду, розведені розчини для інфузій слід зберігати в посуді із матеріалів, що не містять ПВХ (пляшках зі скла, поліпропілену, мішках з поліпропілену, поліолефіну) і вводити через інфузійні системи з поліетилену. Фільтри можуть підключатися короткими трубками з полівінілхлориду, це не спричиняє значного вилужування ДЕНР.

Готові до застосування розчини слід водити негайно після приготування, розчини стабільні протягом 27 годин у разі зберігання при температурі не вище 25 °С. Їх не слід охолоджувати, оскільки при цьому може утворюватись осад.

Діти.

Безпека та ефективність застосування паклітакселу у дітей не встановлені. Не рекомендується для застосування цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: пригнічення функції кісткового мозку, периферична нейропатія, запалення слизових оболонок.

Лікування: у випадку передозування слід негайно припинити застосування препарату та проводити симптоматичне лікування з контролем вмісту формених елементів крові та стану функцій життєво важливих органів. Антидот паклітакселу невідомий.

Побічні реакції.

Частота та інтенсивність побічних ефектів у хворих на рак яєчника, рак молочної залози та недрібноклітинний рак легені суттєво не відрізняються.

Побічні реакції при монотерапії паклітакселом

Найпоширенішим побічним ефектом при лікуванні паклітакселом є пригнічення функції кісткового мозку: тромбоцитопенія; анемія (частота епізодів і тяжкість анемії залежать від початкових рівнів гемоглобіну). Повідомлялося про тяжку нейтропенію ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), яка не була асоційована з фебрильними епізодами.

Периферична нейропатія може розвинутиися після першого ж курсу лікування і посилюватися після наступних введень паклітакселу. Іноді вона є причиною відміни терапії паклітакселом. Сенсорна симптоматика послаблюється або зникає через кілька місяців після припинення лікування паклітакселом. Наявна нейропатія внаслідок попередньої терапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом. Периферична нейропатія, проявлялася більш часто і в більш тяжкій формі при комбінації паклітакселу з цисплатином.

Тяжкі реакції гіперчутливості з можливими летальними наслідками (гіпотензія, що вимагає терапевтичного втручання; ангіоневротичний набряк, порушення функції дихання, що вимагають застосування бронходилататорів, генералізована кропив'янка); незначні реакції гіперчутливості, головним чином припливи та висипи, які не вимагають терапевтичного втручання і відміни терапії паклітакселом.

Місцеві реакції – у місцях ін'єкцій може спостерігатися локальний набряк, біль, еритема та індурація. Випадкова екстравазація може спричинити целюліт. Можливі зміни пігментації шкіри. Є поодинокі повідомлення про рецидиви шкірних реакцій у місцях попередньої екстравазації паклітакселу після наступних введень препарату.

В деяких випадках початок реакції в місці інфузії спостерігався безпосередньо під час довготривалої інфузії або через 7-10 днів.

Алопеція спостерігалася у > 80 % пацієнтів, які отримували паклітаксел. В більшості випадків алопеція спостерігалася менш ніж через місяць після початку лікування паклітакселом та супроводжувалася втратою ≥ 50 % волосся.

Спостерігалися також реакції з боку серцево-судинної системи: брадикардія, кардіоміопатія, асимптоматична вентрикулярна тахікардія, артеріальна гіпотензія, тромбоз, тромбофлебіт. Побічна дія паклітакселу на шлунково-кишковий тракт була слабкою або помірною. Відзначалися нудота, блювання, діарея, мукозити; рідко – непрохідність кишечника, перфорація, ішемічний коліт, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, панкреатит.

Значне підвищення (у 5 разів і більше порівняно з нормою) рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази і білірубіну спостерігалася відповідно у 5 %, 4 % і < 1 % пацієнтів.

Також були повідомлення про некроз печінки і печінкову енцефалопатію у пацієнтів, які лікувалися паклітакселом.

З боку скелетно-м'язової системи відзначалися такі реакції як артралгія, міалгія.

Нижче наведений перелік побічних реакцій, що виникали у пацієнтів при монотерапії паклітакселом шляхом тригодинних інфузій (286 пацієнтів, яких лікували паклітакселом та 812 пацієнтів, яких лікували в інших клінічних дослідженнях) та побічних реакцій, про які повідомлялося у постмаркетинговому дослідженні (позначено*).

Частота побічних явищ визначається відповідно до частоти проявів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до < $1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до < $1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до < $1/1000$), та дуже рідко (< $1/10000$).

Інфекції та інвазії.

Дуже часто: інфекції (переважно сечового тракту і верхніх відділів дихальних шляхів, включаючи простий герпес, оральний кандидоз, фарингіт, риніт), у поодиноких випадках – з летальним наслідком.

Часто: застуда.

Нечасто: тяжкі інфекції, септичний шок.

Рідко*: пневмонія, перитоніт, сепсис.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часто: мієлосупресія, тяжка нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, тяжка лейкопенія, кровотечі.

Часто: нейтропенічна гарячка.

Нечасто: тяжка анемія.

Рідко*: фебрильна нейтропенія.

Дуже рідко*: гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

Порушення з боку імунної системи.

Дуже часто: незначні реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипи).

Нечасто: реакції гіперчутливості уповільненого типу, серйозні реакції гіперчутливості, що вимагають вживання терапевтичних заходів (зокрема гіпотензія, ангіоневротичний набряк,

респіраторний дистрес, генералізована кропив'янка, озноб, біль у спині, біль у грудях, тахікардія, абдомінальний біль, біль у кінцівках, профузне потовиділення та артеріальна гіпертензія).

Рідко*: анафілактичні реакції.

Дуже рідко*: анафілактичний шок (включаючи реакції гіперчутливості з летальним наслідком).

Порушення з боку обміну речовин, метаболізму.

Дуже часто*: анорексія.

Нечасті: втрата та збільшення ваги.

Невідомі*: синдром лізису пухлини.

Психіатричні розлади.

Дуже рідко*: стан сплутаності свідомості.

Порушення з боку нервової системи.

Дуже часто: нейропатія (переважно периферична нейропатія), парестезія, сонливість.

Часто: депресія, тяжка нейропатія (переважно периферична нейропатія), нервозність, безсоння, порушення мислення, гіпокінезія, порушення ходи, гіпестезія, спотворення смаку.

Рідко*: моторна нейропатія (що виявляється у помірно вираженій слабкості дистальних м'язів).

Дуже рідко*: вегетативна нейропатія (що призводить до паралітичної непрохідності кишечника та ортостатичної гіпотензії), великі епілептичні напади (grand mal), конвульсії, енцефалопатія, запаморочення, головний біль, атаксія.

Порушення з боку органів зору.

Нечасто: сухість очей, послаблення зору, дефект поля зору.

Дуже рідко*: ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома), особливо у пацієнтів, які одержували дози вище рекомендованих.

Невідомо*: макулярний набряк, фотопсія, плаваюче помутніння скловидного тіла.

Порушення з боку органів слуху і лабіринту.

Дуже рідко*: ототоксичні ураження, втрата слуху, шум у вухах, вертиго.

Порушення з боку серцевої системи.

Часто: брадикардія, тахікардія, підвищене серцебиття, непритомність.

Нечасто: застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, атріовентрикулярна блокада і непритомність, кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія у поєднанні з бігемінією, аритмія, екстрасистолія.

Рідко: серцева недостатність.

Дуже рідко*: фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія.

Порушення з боку судинної системи.

Дуже часто: артеріальна гіпотензія.

Часто: вазодилатація (припливи).

Нечасто: артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт.

Дуже рідко*: шок.

Невідомо: флебіти.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Часто: носова кровотеча.

Рідко*: дихальна недостатність, емболія легеневої артерії, фіброз легенів, інтерстиціальний пневмоніт, задишка, плевральний випіт.

Дуже рідко*: кашель, легенева гіпертензія.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок, стоматит, біль у животі.

Часто: сухість у роті, виразки у роті, мелена, диспепсія.

Рідко*: обструкція кишечника, перфорація кишечника, ішемічний коліт, гострий панкреатит.

Дуже рідко*: мезентеріальний тромбоз, псевдомембранозний коліт, нейтропенічний коліт, асцити, езофагіт, запор, гіпогідратація.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко*: некроз печінки, печінкова енцефалопатія (відзначалися випадки з летальним наслідком).

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: алопеція.

Часто: транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри, сухість шкіри, акне.

Нечасто: зміни кольору нігтів.

Рідко*: свербіж, висипи, еритема, набряк.

Дуже рідко*: синдром Стівенса-Джонсона, епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, кропив'янка, оніхолізіс (пацієнтам, які одержують паклітаксел, необхідно носити одяг з довгими рукавами і довгі штани для захисту від сонця рук і ніг), фолікуліт.

Невідомо: склеродермія.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.

Дуже часто: артралгія, міалгія.

Часто: біль у кістках, судоми в ногах, міастенія, біль у спині.

Невідомо: системний червоний вовчак.

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи.

Часто: дизурія.

Рідко: ниркова недостатність.

Загальні розлади та порушення у місці введення.

Дуже часто: астенія, біль, набряк, включаючи периферичний та обличчя.

Часто: реакції у місці ін'єкцій (включаючи локалізований набряк, біль, еритему, індурацію, слабкість, втрату кольору та набряк шкіри; випадкова екстравазація може спричинити целюліт, фіброз шкіри і некроз шкіри).

Рідко*: підвищення температури тіла, дегідратація, астенія, набряк, нездужання.

Лабораторні показники.

Часто: значне підвищення рівнів ферментів печінки: АСТ, АЛТ і лужної фосфатази.

Нечасто: значне підвищення рівня білірубину.

Рідко*: підвищення рівня креатиніну крові.

У пацієнтів з раком молочної залози, які отримували паклітаксел як допоміжне лікування після хіміотерапії, більш часто спостерігалися такі симптоми, як виражена нейросенсорна токсичність, реакції гіперчутливості, артралгія/міалгія, анемія, інфекції, лихоманка, нудота/блювання та діарея, ніж у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію. Хоча частота цих побічних реакцій була порівнянною з такою при застосуванні лише паклітакселу.

Побічні реакції при комбінованій хіміотерапії.

Нейротоксичність, головним чином периферична нейропатія, спостерігається частіше і є більш тяжкою при вливанні 175 мг/м² паклітакселу протягом 3 годин, ніж при вливанні 135 мг/м² протягом 24 годин, коли паклітаксел застосовували у комбінації з цисплатином.

У хворих на рак яєчників, які одержували хіміотерапію першої лінії паклітакселом шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином, частота і тяжкість нейротоксичних ефектів, артралгії/міалгії і реакцій гіперчутливості були вищими, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. Частота і тяжкість міелосупресії були нижчими у групі, яка одержувала паклітаксел шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з цисплатином порівняно з групою, яка одержувала циклофосфамід у поєднанні з цисплатином.

При хіміотерапії першої лінії метастатичного раку молочної залози частота і тяжкість нейтропенії, анемії, периферичної нейропатії, артралгії/міалгії, астенії, пропасниці та діареї були вищими при введенні паклітакселу у дозі 220 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій через 24 години після введення доксорубіцину у дозі 50 мг/м² поверхні тіла порівняно зі стандартною терапією 5-фторурацилом (500 мг/м²), доксорубіцином (50 мг/м²) і циклофосфамідом

(500 мг/м²) (схема FАС). Частота і тяжкість нудоти і блювання при терапії паклітакселом (220 мг/м²) і доксорубіцином (50 мг/м²) були нижчими, ніж при лікуванні за схемою FАС. Частково це може пояснюватися застосуванням кортикостероїдів.

При хіміотерапії першої лінії паклітакселом шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій у поєднанні з трастузумабом частота зазначених нижче небажаних ефектів (незалежно від їхнього причинного зв'язку з терапією паклітакселом або трастузумабом) у хворих на метастатичний рак молочної залози була вищою, ніж при монотерапії паклітакселом: серцева недостатність, інфекції, озноб, пропасниця, кашель, висипи, артралгія, тахікардія, діарея, артеріальна гіпертензія, носові кровотечі, вугрі, простий герпес, випадкові травми, риніт, синусит, реакції у місцях ін'єкції. Частота серйозних побічних ефектів при комбінованій хіміотерапії паклітакселом і трастузумабом і монотерапії паклітакселом була порівнянною. Порушення скорочувальної здатності серця спостерігалися у 15 % хворих на метастатичний рак молочної залози, які одержували доксорубіцин у поєднанні з паклітакселом, і у 10 % хворих, які одержували стандартну терапію 5-фторурацилом, доксорубіцином і циклофосфамідом (схема FАС). Частота розвитку застійної серцевої недостатності становила < 1 % як при лікуванні паклітакселом, так і у поєднанні з доксорубіцином, і при стандартній терапії за схемою FАС. У разі комбінованої хіміотерапії трастузумабом і паклітакселом частота і тяжкість порушень функції серця у хворих, які раніше одержували антрацикліни, були вищими, ніж при монотерапії паклітакселом.

У пацієнтів, які отримували одночасно радіотерапію, спостерігався радіаційний пневмоніт.

Побічні реакції у хворих на СНІД із саркомою Капоші

За винятком побічних ефектів з боку системи кровотворення і печінки, частота і тяжкість небажаних ефектів у пацієнтів з саркомою Капоші і хворих з іншими солідними пухлинами, які одержували монотерапію паклітакселом, була порівнянною.

Пригнічення функції кісткового мозку було головним дозолімітуючим токсичним ефектом. Найістотнішим проявом гематологічної токсичності була нейтропенія. Також спостерігалися наступні побічні реакції: тяжка нейтропенія, нейтропенічна гарячка, сепсис, тромбоцитопенія, кровотечі, анемія, підвищення рівнів білірубіну, лужної фосфатази, АСТ та АЛТ.

Термін придатності. 30 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

Несумісність.

Олія рицинова поліетоксильована, що входить до складу препарату, може вилужувати діетилгексилфталат (ДЕНР) з пластифікованого полівінілхлориду. Інтенсивність цього процесу залежить від тривалості дії і концентрації рицинової олії. Тому при розведенні, зберіганні і введенні препарату слід користуватись обладнанням, що не містить полівінілхлориду.

Не застосовувати з іншими розчинниками, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 5 мл або 16,7 мл, або 50 мл препарату у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою фліп-оф, що забезпечує контроль першого відкриття.

Для пакування по 5 мл у флаконі: по 1 флакону або 10 флаконів у пачці з картону.

Для пакування по 16,7 мл у флаконі: по 1 флакону або 5 флаконів у пачці з картону.

Для пакування по 50 мл у флаконі: по 1 флакону або 4 флакона у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БАЙОЛІЗ ФАРМА КОРПОРЕЙШН
BIOLYSE PHARMA CORPORATION

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

59 Велланд Вейл Роад, Ст. Катарінес, Онтаріо, Канада, L2S 3Y2
59 Welland Vale Road, St. Catharines, Ontario, Canada, L2S 3Y2

Заявник.

М. БІОТЕК ЛІМІТЕД
M. BIOTECH LIMITED

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам TW20 9ГИ, Суррей, Велика Британія
Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom

Дата останнього перегляду.