

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 28 » июня 2018 г.
№ N015664, N015665, N015666

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Паклитаксел-Келун-Казфарм

Торговое название

Паклитаксел-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название

Паклитаксел

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/5 мл, 60 мг/10 мл, 100мг/16,7 мл

Состав

1 мл содержит

активное вещество – паклитаксел 6,0 мг

вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная, спирт этиловый безводный, полиоксиэтилированное касторовое масло EL 35.

Описание

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Алкалоиды растительного происхождения. Таксаны. Паклитаксел.

Код АТХ L01CD01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Концентрация паклитаксела в плазме крови после внутривенного введения уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой.

Фармакокинетика паклитаксела определялась после инфузии препарата в дозах 135 и 175 мг/м² на протяжении 3 и 24 ч. Период полувыведения и

общий клиренс паклитаксела варьируемы и зависят от дозы и длительности введения: от 13.0-52.7 ч., от 12.2 до 23.8 л/ч/м соответственно. Средний объем распределения составляет от 198 до 688 л/м².

При множественных курсах лечения кумуляция паклитаксела не отмечена. Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89 %.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени выявлено, что паклитаксел метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C8 до 6-альфа-гидроксипаклитаксела и при участии изофермента CYP3A4 до 3-пара-гидроксипаклитаксела и 6-альфа, 3-пара-дигидроксипаклитаксела.

Выведение

После внутривенной инфузии препарата Паклитаксел (15-275 мг/м²) на протяжении 1; 6 или 24 ч. 1.3-12.6 % введенной дозы выводилось почками в неизменном виде. После 3-часовой инфузии радиоактивного паклитаксела в дозах 225-250 мг/м², в течение 120 ч. 14 % радиоактивности было выведено почками, 71 % - кишечником. 5 % введенной радиоактивности выводились кишечником в неизменном виде, остальную часть составляли метаболиты, главным образом, 6-альфагидроксипаклитаксел.

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.

По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

Показания к применению

Рак яичников

- терапия первой линии в комбинации с препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или с остаточной опухолью более 1 см после проведения исходной лапаротомии;
- терапия второй линии у пациентов с метастатическим раком яичников после стандартной терапии, не приведшей к положительному результату;

Рак молочной железы

- адьювантная терапия у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения;

- терапия первой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком после рецидива заболевания в течение 6 месяцев после начала проведения адьювантной терапии, с включением препаратов антрациклинового ряда, при отсутствии показаний для их применения;
 - терапия первой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимически подтвержденным 2+ или 3+ уровнем экспрессии HER-2;
 - терапия второй линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии. Предшествующая терапия должна включать препараты антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения;
- Немелкоклеточный рак легкого*
- терапия первой линии в комбинации с цисплатином или в виде монотерапии у пациентов, которым не планируется проведения хирургического лечения и/или лучевой терапии;
- Саркома Капоши, обусловленная СПИДом*
- терапия второй линии.

Способ применения и дозы

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентом следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов, например:

- 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата Паклитаксел или
- 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30-60 минут до введения препарата Паклитаксел, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения препарата Паклитаксел.

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Паклитаксел назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов – 100000/мкл. Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом Паклитаксел следует снизить дозу на 20 %. Нейротоксичность и нейтропения является дозозависимыми.

Терапия первой линии рака яичников

- 1 раз в 3 недели по 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с последующим введением препарата платины или 1 раз в 3 недели по

135 мг/м² в виде 24-часовой инфузии с последующим введением препарата платины.

Терапия второй линии (монотерапия) рака яичников

- 1 раз в 3 недели по 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии.

Адьювантная терапия рака молочной железы

- Адьювантная терапия проводится после стандартного комбинированного лечения. Препарат Паклитаксел вводится в дозе 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии. Всего рекомендуется проведение 4-х курсов терапии с интервалом 3 недели.

Терапия первой линии рака молочной железы

- монотерапия: 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

- комбинированная терапия с трастузумабом: на следующий день после введения первой дозы трастузумаба - 175 мг/м² препарата Паклитаксел в виде 3-х часовой внутривенной инфузий, каждые 3 недели, при хорошей переносимости трастузумаба - сразу же после введения последующих доз трастузумаба.

- комбинированная терапия с доксорубицином (50 мг/м²): через 24 часа после введения доксорубицина - 220 мг/м² препарата Паклитаксел в виде 3-х часовой внутривенной инфузий, каждые 3 недели.

Терапия второй линии рака молочной железы

- 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Немелкоклеточный рак легких

- комбинированная терапия: 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем - препарат платины, каждые 3 недели или 135 мг/м² в виде 24-часовой инфузии, затем - препарат платины, каждые 3 недели.

- монотерапия: 175 мг/м² - 225 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Терапия второй линии саркома Капоши, обусловленная СПИДом

- 135 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 3-х часов, каждые 2 недели (45- 50 мг/м² в неделю). В зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов с далеко зашедшей формой СПИДа, рекомендуются следующие меры:

- снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг;

- применение препарата Паклитаксел только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл крови;

- при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) - уменьшение дозы препарата Паклитаксел на 20 % при последующих курсах терапии;

- при необходимости - назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Применение при нарушении функции печени

Пациентом с печеночной недостаточностью и связанным с нею повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессии III-IV степени) рекомендуется коррекция дозы препарата Паклитаксел. Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

Таблица 1: Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени			
Степень печеночной недостаточности			
Активность «печеночных» трансаминаз		Концентрация билирубина в сыворотке крови	Доза* препарата Паклитаксел
24 часовая инфузия			
< 2 x ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	135 мг/м ²
2-< 10 x ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	100 мг/м ²
< 10 x ВГН	и	28-129 мкмоль/л	50 мг/м ²
≥ 10 x ВГН	или	> 129 мкмоль/л	Не рекомендуется
3-х часовая инфузия			
< 10 x ВГН	и	≤ 22 x ВГН	175 мг/м ²
< 10 x ВГН	и	22-35 x ВГН	135 мг/м ²
< 10 x ВГН	и	35-86 x ВГН	90 мг/м ²
≥ 10 x ВГН	или	> 86 x ВГН	Не рекомендуется

* рекомендуемые дозы для первого курса терапии; корректировка дозы при последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости препарата.

ВГН - верхняя граница нормы.

Приготовление раствора для инфузий

При приготовлении, хранении и введении препарата Паклитаксел следует пользоваться оборудованием, которое не содержит поливинилхлорида (ПВХ): например, из стекла, полипропилена или полиолефина. Раствор препарата готовят разведением концентрата до конечной концентрации паклитаксела от 0,3 до 1,2 мг/мл. В качестве разбавляющего раствора могут быть использованы: 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, 5% раствор декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида, 5% раствор декстрозы в растворе Рингера. Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя. При введении препарата следует использовать систему с мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 мкм).

Побочные действия

Побочные эффекты, как правило, не отличаются по частоте и тяжести при лечении рака яичников, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого или саркомы Капоши. Однако, у пациентов саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, чаще, чем обычно, отмечаются и тяжелее

протекают инфекции (в том числе оппортунистические), угнетение кроветворения, фебрильная нейтропения.

Побочные эффекты при монотерапии:

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со следующей шкалой: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

ПРИМЕЧАНИЕ: звездочкой отмечены постмаркетинговые данные о побочных эффектах.

Со стороны органов кроветворения:

Очень часто: миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения.

Редко: фебрильная нейтропения.

Очень редко: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром.

Со стороны иммунной системы:

Очень часто: незначительные реакции повышенной чувствительности, в основном проявляющиеся в виде гиперемии (приливов) и кожной сыпи.

Нечасто: выраженные реакции повышенной чувствительности, требующие лечения (например, снижение артериального давления, ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб).

Редко: анафилактические реакции (в том числе, с летальным исходом).

Очень редко: анафилактический шок.

Со стороны нервной системы:

Очень часто: нейротоксичность (главным образом, периферическая нейропатия).

Редко: двигательная нейропатия (приводящая к незначительной слабости конечностей).

Очень редко: спутанность сознания, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией, эпилептические припадки типа grand mal, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Очень часто: изменения на ЭКГ, снижение АД.

Часто: брадикардия.

Нечасто: повышение артериального давления, тромбоз, тромбоз флебит, кардиомиопатия, бессимптомная желудочная тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда.

Очень редко: фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, шок.

Со стороны дыхательной системы:

Редко: одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии.

Очень редко: кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, мукозит.

Редко: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит.

Очень редко: тромбоз брыжеечной артерии, псевдомембранный колит, эзофагит, запор, асцит, анорексия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: гепатонекроз (с летальным исходом), печеночная энцефалопатия (с летальным исходом)

Со стороны органа зрения:

Очень редко: обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома, или глазная мигрень), фотопсия, деструкция стекловидного тела глаза.

Со стороны органа слуха:

Очень редко: потеря слуха, шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение), ототоксичность.

Со стороны кожи, подкожной клетчатки и кожных придатков:

Очень часто: алопеция.

Часто: временные незначительные изменения кожи и ногтей.

Редко: зуд, сыпь, эритема, флебит, воспаление подкожной жировой клетчатки, эксфолиация кожи, некроз и фиброз кожи, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии.

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Со стороны костно-мышечной системы:

Очень часто: артралгия, миалгия.

Местные реакции:

Часто: локальный отек, боль, эритема, индурация.

Со стороны лабораторных показателей:

Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы;

Нечасто: повышение концентрации билирубина;

Редко: повышение концентрации сывороточного креатинина.

Прочие:

Очень часто: присоединение вторичных инфекций;

Нечасто: септический шок;

Редко: пневмония, сепсис, астения, общее недомогание, повышение температуры тела, обезвоживание, периферические отеки.

Противопоказания

- реакции гиперчувствительности на паклитаксел или другие компоненты, входящие в состав препарата, особенно 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, обусловленной СПИДом;
- сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши;
- беременность и период лактации
- детский возраст (нет достаточных данных по безопасности и эффективности препарата).

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.

Лекарственные взаимодействия

Цисплатин: при введении препарата Паклитаксел после цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, а клиренс паклитаксела ниже на 33 %, чем при введении цисплатина после препарата Паклитаксел.

Доксорубин: при применении препарата Паклитаксел в комбинации с доксорубицином может повышаться содержание доксорубина и его активного метаболита доксорубинола в сыворотке крови.

Субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4: Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании препарата Паклитаксел на фоне лечения субстратами, индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ифавиренз, невирапин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил) данных изоэнзимов.

Особые указания

Применение препарата Паклитаксел должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Паклитаксел следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата Паклитаксел больным должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов. Если Паклитаксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить Паклитаксел, а затем цисплатин.

Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности

Менее чем у 1 % пациентов, несмотря на проведенную премедикацию, при лечении препаратом Паклитаксел отмечались серьезные реакции гиперчувствительности. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Паклитаксел следует немедленно прекратить и при необходимости назначить симптоматическое лечение; в таких случаях нельзя назначать повторные курсы лечения препаратом.

Миелосупрессия

Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) зависит от дозы и схемы применения препарата и является основной токсической реакцией, ограничивающей дозу препарата. Так, например, при введении цисплатина в дозе 75 мг/м² и препарата Паклитаксел в дозе 175 мг/м² в виде 3-х часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении препарата Паклитаксел в дозе 135 мг/м² в виде 24-часовой инфузии. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации Паклитаксел + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином.

При применении препарата Паклитаксел необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат больным с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши.

При развитии тяжелой нейтропенией (менее 500/мкл) в ходе лечения препаратом Паклитаксел, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20 %.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Снижение, повышение АД и брадикардия наблюдаются во время введения препарата Паклитаксел, обычно бессимптомны и большинство случаев не требует лечения. В тяжелых случаях, лечение препаратом Паклитаксел следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Паклитаксел используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Влияние на нервную систему

При лечении препаратом Паклитаксел часто отмечается периферическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. При отмеченной тяжелой нейропатией рекомендуется снижение дозы на 20 % при последующих курсах лечения. Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Паклитаксел.

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью представляет собой группу риска, связанной с токсичностью побочных эффектов, особенно миелосупрессии 3-4 степени. Следует установить тщательный контроль за состоянием пациента и при необходимости рассмотреть вопрос о корректировке дозы препарата. Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии. Пациентом во время лечения препаратом Паклитаксел, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Паклитаксел содержит этанол, после его введения, а также из-за побочных действий со стороны нервной системы, следует воздерживаться от управления автомобилем и работы с движущимися механизмами. Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата Паклитаксел может также оказывать негативное воздействие на способность к концентрации внимания.

Передозировка

Симптомы: Первичными ожидаемыми осложнениями передозировки будут: подавление функции костного мозга, периферическая нейротоксичность и мукозит.

Лечение: специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл (для дозировки 30 мг/5 мл) или 10 мл (для дозировки 60 мг/10 мл) или 16.7 мл (для дозировки 100 мг/16.7 мл) концентрата во флаконы из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съёмной крышкой синего цвета. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область
Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-
01

e-mail: kelun_reg@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область
Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-
01,

e-mail: kelun_reg@mail.ru