

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

МІТОТАКС®

(МІТОТАХ)

Склад: 1 мл розчину містить 6 мг паклітакселу;

допоміжні речовини: олія рицинова поліетоксильована, етанол безводний, кислота лимонна безводна.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Таксани.

Код АТС L01C D01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак яєчників – лікування поширеної форми карциноми яєчників як монотерапія або у комбінації з іншими препаратами. Мітотакс показаний при первинному лікуванні раку яєчника при прогресуючій формі або у комбінації з цисплатиною при залишкових пухлинах (розміром більше 1 см) після проведення лапаротомії, Мітотакс можна застосовувати як препарат другої лінії для лікування метастатичного раку яєчника, якщо стандартна терапія виявилася неефективною.

Рак молочної залози. Метастазуючий рак молочної залози у разі, коли стандартна терапія виявилася неефективною.

Недрібноклітинний рак легенів при неможливості застосування хірургічного лікування та/або променевої терапії.

Противоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, виражена нейтропенія ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$), період вагітності і годування груддю, дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Паклітакселу розчин для інфузій вводять внутрішньовенно краплинно.

Перша лінія лікування раку яєчників. Рекомендована доза Мітотаксу – $135 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла протягом 24 годин із наступним введенням цисплатину – $75 \text{ мг}/\text{м}^2$. Інтервал між повторними курсами – 3 тижні.

Друга лінія лікування раку яєчників. Рекомендована доза Мітотаксу – $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ протягом 3 годин з інтервалом між повторними курсами – 3 тижні. Наступне дозування Мітотаксу залежить від відповідного індивідуального стану пацієнта.

Ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози. Мітотакс призначають після хіміотерапії антрациклінами і циклофосфамідом. Мітотакс рекомендується вводити у дозі $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій, усього 4 курси з тритижневими інтервалами між ними.

Хіміотерапія першої лінії раку молочної залози. При комбінованому застосуванні з доксорубіцином (у дозі $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла) паклітаксел необхідно вводити через 24 години після доксорубіцину. Рекомендована доза паклітакселу – $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла при введенні шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

При комбінованому застосуванні з трастузумабом паклітаксел рекомендується вводити у дозі $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій з тритижневими інтервалами між курсами. Мітотакс можна вводити наступного дня після введення першої дози трастузумабу або негайно після введення наступних доз, якщо попередні дози трастузумабу добре переносилися.

Хіміотерапія другої лінії раку молочної залози. Мітотакс рекомендується вводити у дозі $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій. Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Перша лінія лікування недрібноклітинного раку легенів. Рекомендується комбінована схема лікування паклітакселом і цисплатином. Мітотакс вводять у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій, після чого вводять цисплатин у дозі 80 мг/м² поверхні тіла. Інтервали між курсами лікування – 3 тижні.

Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки. На цей час недостатньо даних для вироблення рекомендацій щодо корекції доз для хворих із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел.

Наступний курс лікування Мітотаксом не можна розпочинати, поки кількість нейтрофілів менша ніж $1,5 \times 10^9$ клітин/л та кількість тромбоцитів менша ніж 100×10^9 клітин/л. У пацієнтів з тяжкою нейтропенією (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9$ клітин/л протягом 7 днів і довше) та тяжкою периферичною нейропатією, терапевтичну дозу слід зменшити на 20 % при наступних курсах терапії Мітотаксом.

Увага! Мітотакс застосовують у вигляді розбавленого розчину для інфузій

Пацієнтам, які отримують Мітотакс, для запобігання реакцій гіперчутливості, необхідно пройти попередню премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами, H₂-антагоністами:

Дексаметазон 20 мг перорально за 6-12 годин до початку введення паклітакселу.

Циметидин 300 мг або ранітидин 50 мг внутрішньовенно за 30–60 хвилин до початку введення паклітакселу.

Дифенгідрамін 50 мг внутрішньовенно безпосередньо перед початком введення паклітакселу.

Приготування розбавленого розчину для інфузій.

Увага! Розбавлений розчин Мітотаксу слід готувати безпосередньо перед початком інфузії. Мітотакс розводити 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій

або 5 % розчином глюкози для ін'єкцій, або 5 % розчином глюкози в 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, або 5 % розчином глюкози в розчині Рінгера. Вміст паклітакселу в отриманому розчині має бути від 0,3 мг/мл до 1,2 мг/мл. Після розбавлення розчин Мітотаксу може мати опалесценцію, яка обумовлена складом основи-носія і яка зберігається після фільтрації. Мітотакс слід вводити крізь вбудований в інфузійні системи мікропористий мембранний фільтр (розмір пор – не більше 0,22 мікрон). При введенні через таку систему помітних втрат активності діючої речовини не спостерігається.

Підготовлений розчин стабільний протягом 27 годин при зберіганні при кімнатній температурі (приблизно 25 °C); розведені розчини не можна зберігати у холодильнику.

Побічні реакції.

Мітотакс взагалі добре переноситься пацієнтами у разі, дотримування рекомендованої схеми лікування.

Очікувана токсичність не залежить від віку пацієнта. Застосування Мітотаксу у комбінації з цисплатиною не змінює профіль безпеки визначений для Мітотаксу при монотерапії.

Побічні реакції при монотерапії паклітакселом шляхом тригодинних інфузій.

Інфекції та інвазії

Дуже часті (≥ 10 %). Інфекції (переважно сечового тракту і верхніх відділів дихальних шляхів), у поодиноких випадках – з летальним кінцем.

Нечасті (≥ 0,1 % – < 1 %). Септичний шок.

Поодинокі (≥ 0,01% – < 0,1%). Пневмонія, перитоніт, сепсис.

З боку системи крові і лімфатичної системи

Дуже часті (≥ 10 %). Мієлосупресія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, кровотечі.

Поодинокі (≥ 0,01 % – < 0,1 %). Фебрильна нейтропенія.

Рідкісні (< 0,01 %). Гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

З боку імунної системи

Дуже часті (≥ 10 %). Слабкі реакції гіперчутливості (переважно припливи і висипання).

Нечасті (≥ 0,1 % – < 1 %). Серйозні реакції гіперчутливості, що вимагають вживання терапевтичних заходів (зокрема артеріальна гіпотензія, ангіоневротичний набряк, респіраторний дистрес, генералізована кропив'янка, озноб, біль у спині, біль у грудях, тахікардія, абдомінальний біль, біль у кінцівках, профузне потовиділення, артеріальна гіпертензія).

Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$). Анафілактичні реакції.

Рідкісні ($< 0,01\%$). Анафілактичний шок.

Метаболічні розлади

Рідкісні ($< 0,01\%$). Анорексія.

Психіатричні ефекти

Рідкісні ($< 0,01\%$). Стан сплутаності свідомості.

З боку нервової системи

Дуже часті ($\geq 10\%$). Нейротоксичні ефекти (переважно периферична нейропатія).

Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$). Моторна нейропатія (що виявляється в помірно вираженій слабкості дистальних м'язів).

Рідкісні ($< 0,01\%$). Вегетативна нейропатія (що призводить до паралітичної непрохідності кишечника й ортостатичної гіпотензії), великі епілептичні напади (grand mal), судоми, енцефалопатія, запаморочення, головний біль, атаксія.

З боку органа зору

Рідкісні ($< 0,01\%$). Ураження зорового нерва та/або порушення зору (миготлива скотома), особливо у пацієнтів, які одержували дози вище рекомендованих.

З боку системи слуху і лабіринтні порушення

Рідкісні ($< 0,01\%$). Ототоксичні ураження, втрата слуху, шум у вухах, вертиго.

З боку серцевої системи

Часті ($\geq 1\%$ – $< 10\%$). Брадикардія.

Нечасті ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$). Кардіоміопатія, безсимптомна шлуночкова тахікардія, тахікардія у поєднанні з бігемінією, атріовентрикулярна блокада і непритомність, інфаркт міокарда.

Рідкісні ($< 0,01\%$). Фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія.

З боку судинної системи

Дуже часті ($\geq 10\%$). Артеріальна гіпотензія.

Нечасті ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$). Артеріальна гіпертензія, тромбоз, тромбофлебіт.

Рідкісні ($< 0,01\%$). Шок.

З боку дихальної системи

Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$). Задишка, плевральний випіт, інтерстиціальний пневмоніт, фіброз легенів, емболія легеневої артерії, дихальна недостатність.

Рідкісні ($< 0,01\%$). Кашель.

З боку травної системи

Дуже часті ($\geq 10\%$). Нудота, блювання, діарея, запалення слизових оболонок.

Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$). Обструкція кишечника, перфорація кишечника, ішемічний коліт, панкреатит.

Рідкісні ($< 0,01\%$). Мезентеріальний тромбоз, псевдомембранозний коліт, езофагіт, запор, асцити, нейтропенічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи

Рідкісні ($< 0,01\%$). Некроз печінки, печінкова енцефалопатія (відзначені випадки з летальним кінцем).

З боку шкіри і підшкірних тканин

Дуже часті ($\geq 10\%$). Алопеція.

Часті ($\geq 1\%$ – $< 10\%$). Транзиторні незначні зміни нігтів і шкіри.

Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$). Свербіж, висипи, еритема.

Рідкісні ($< 0,01\%$). Синдром Стівенса-Джонсона, епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, кропив'янка, оніхолізіс (пацієнтам, які одержують паклітаксел, слід носити одяг з довгими рукавами і довгі штани для захисту рук і ніг від сонця).

З боку кістково-м'язової системи

Дуже часті ($\geq 10\%$). Артралгія, міалгія.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Часті ($\geq 1\%$ – $< 10\%$). Реакції у місцях ін'єкцій (локалізований набряк, біль, еритема, індурація, випадкова екстравазація може спричинити целюліт, фіброз шкіри і некроз шкіри).

Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$). Астенія, підвищення температури тіла, дегідратація, набряк, нездужання.

Лабораторні показники

Часті ($\geq 1\%$ – $< 10\%$). Значне підвищення рівнів АСТ і лужної фосфатази.

Нечасті ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$). Значне підвищення рівня білірубину.

Поодинокі ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$). Підвищення рівня креатиніну крові.

Побічні ефекти при комбінованій хіміотерапії

При комбінованій терапії паклітакселом і цисплатином частота і тяжкість нейротоксичних ефектів переважно периферичної нейропатії були вищою при введенні паклітакселу у дозі 175 мг/м² поверхні тіла шляхом тригодинних внутрішньовенних інфузій (нейротоксичні ефекти були відзначені у 85 % пацієнтів, у 15 % – тяжкі), ніж при введенні паклітакселу в дозі 135 мг/м² поверхні тіла шляхом 24-годинних внутрішньовенних інфузій (нейротоксичні ефекти були відзначені у 25 % пацієнтів, у 3 % – тяжкі).

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 вище, ніж при лікуванні циклофосфамідом у поєднанні з цисплатином. Частота і тяжкість мієлосупресії були нижчою в 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 вищою 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 перелічених 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 (8 % порівняно з 1 %), інфекції (46 % порівняно з 27 %), озноб (42 % порівняно з 4 %), пропасниця (47 % порівняно з 23 %), кашель (42 % порівняно з 22 %), висипи (39 % порівняно з 18 %), артралгія (37 % порівняно з 21 %), тахікардія (12 % порівняно з 4 %), діарея (45 % порівняно з 30 %), артеріальна гіпертензія (11 % порівняно з 3 %), носові кровотечі (18% порівняно з 4%), вугри (11% порівняно з 3%), простий герпес (12% порівняно з 3 %), випадкові травми (13 % порівняно з 3 %), безсоння (25 % порівняно з 13 %), риніт (22 % порівняно з 5 %), синусит (21 % порівняно з 7 %), реакції в місцях ін'єкцій (7 % порівняно з 1 %). Розбіжності в частоті деяких небажаних ефектів можуть пояснюватися більшою кількістю і тривалістю курсів лікування паклітакселом і трастузумабом порівняно з монотерапією паклітакселом. Частота серйозних побічних ефектів при комбінованій хіміотерапії паклітакселом і трастузумабом і монотерапії паклітакселом була порівнянною. Порушення скорочувальної здатності серця (зниження фракції викиду лівого шлуночка більш ніж на 20 %) 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 частійшої серцевої недостатності становила $< 1\%$ як при лікуванні паклітакселом у поєднанні з доксорубіцином, так 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 вищою, ніж при монотерапії паклітакселом (серцева недостатність I-II функціонального класу за класифікацією NYHA у 10 % пацієнтів порівняно з 0 %, серцева недостатність III-IV функціонального класу у 2 % пацієнтів порівняно з 1 %). У поодиноких випадках ці порушення асоціювалися з летальним кінцем. В усіх випадках, окрім згаданих поодиноких винятків з летальним кінцем, пацієнти відповідали на адекватну терапію.

Передозування.

Специфічний антидот Мітотаксу невідомий. У разі передозування можна очікувати більш тяжких побічних ефектів, у першу чергу пригнічення функції кісткового мозку, периферичних нейротоксичних ефектів і запалення слизових оболонок. У випадку передозування негайна детоксикація та симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відомо, що Мітотакс знижує фертильність і репродуктивні показники, а також має ембріоно-фетотоксичну дію. Тому Мітотакс протипоказаний у період вагітності. У разі, коли Мітотакс застосовують вагітним, їх необхідно бути поінформовані про потенційний ризик для плода. При лікуванні Мітотаксом годування дитини груддю слід припинити.

Діти. Мітотакс не застосовують для лікування дітей, оскільки його ефективність не вивчалась.

Особливі заходи безпеки.

Мітотакс відноситься до цитотоксичних препаратів, при роботі з ним необхідно дотримуватись обережності, як із іншими токсичними препаратами. Персонал, який готує розчини, має бути спеціально підготованим. Готувати розчини для вливання потрібно у спеціально призначеному для цього приміщенні з дотриманням асептичних умов. Необхідно використовувати гумові рукавички. При потрапленні розчину Мітотаксу на шкіру її необхідно негайно промити водою з милом. При потрапленні Мітотаксу на слизові оболонки їх необхідно негайно промити водою.

Поліоксил рицинова олія, що входить до складу препарату, може екстрагувати ді-(2-етилгексил) фталат із пластифікованих полівінілхлоридних (ПВХ) контейнерах або інфузійних наборах, тому розведені розчини Мітотаксу варто готувати і зберігати у контейнерах зі скла, поліпропілену або поліолефінів і вводити через інфузійну систему з внутрішньою поверхнею з поліетилену.

Особливості застосування.

Мітотакс слід застосовувати під керівництвом лікаря, що має досвід використання протипухлинних хімотерапевтичних препаратів. Якщо Мітотакс використовується у комбінації з цисплатином, то Мітотакс вводиться у першу чергу. У зв'язку з можливістю виникнення серйозних реакцій гіперчутливості треба заздалегідь вжити відповідну премедикацію (див. розділ Спосіб застосування та дози).

Реакції гіперчутливості. При введенні Мітотаксу після адекватної премедикації тяжкі реакції гіперчутливості (що виявляються у вигляді задишки та артеріальної гіпотензії, які вимагають вживання терапевтичних заходів, ангіоневротичного набряку і генералізованої кропив'янки) спостерігаються менш ніж у 1% пацієнтів. Імовірно, ці реакції є гістамін-опосередкованими. У разі тяжких реакцій гіперчутливості вливання паклітакселу необхідно негайно припинити і розпочати симптоматичне лікування. Повторно таким пацієнтам паклітаксел не слід призначати.

Пригнічення функції кісткового мозку (головним чином, нейтропенія) є токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату. Під час лікування препаратом необхідно визначати вміст формених елементів крові не менше двох разів на тиждень. Хворим не слід знову призначати препарат до відновлення вмісту нейтрофілів до рівня не менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів – не менше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Тяжкі порушення провідності серця спостерігалися рідко. При появі тяжких порушень провідності під час лікування зазначеним препаратом необхідно призначити відповідне лікування, а в разі подальшого введення препарату слід проводити безперервний моніторинг функції серця. Під час введення паклітакселу відзначалися артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія і брадикардія, зазвичай вони є безсимптомними і не вимагають вживання терапевтичних заходів. Рекомендується частий контроль життєво важливих показників, особливо у першу годину введення паклітакселу. Тяжкі серцево-судинні порушення частіше спостерігаються у пацієнтів з недрібноклітинним раком легени, ніж у хворих на рак молочної залози або яєчників.

Коли паклітаксел застосовують у поєднанні з доксорубіцином або трастузумабом для первинної хімотерапії метастатичного раку молочної залози, необхідно приділяти увагу контролю функції серця. Хворі, які є кандидатами на таку комбіновану терапію, перед початком лікування мають проходити ретельне кардіологічне обстеження, що включає ЕКГ і ЕхоКГ дослідження, а також MUGA-сканування. У процесі лікування необхідно регулярно контролювати функцію серця (наприклад, кожні 3 місяці). Такий моніторинг дозволяє вчасно виявляти розвиток порушень функції серця. При прийнятті рішення про

частоту контролю функції шлуночків необхідно враховувати кумулятивну дозу антрациклінів (у мґ/м поверхні тіла). Якщо результати дослідження свідчать про порушення функції серця, навіть безсимптомні, необхідно ретельно зважувати потенційну користь від продовження лікування і можливий ризик ушкодження серця, інколи необоротного. У разі продовження комбінованої хіміотерапії необхідно частіше контролювати функцію серця (кожні 1-2 курси).

Хоча *периферична нейропатія* виникає часто, тяжкі симптоми відзначаються рідко. У випадках тяжкої периферичної нейропатії при подальших курсах лікування дозу препарату Мітотакс рекомендується зменшити на 20 %.

При збільшенні тривалості вливання Мітотаксу пацієнтам із захворюванням середньої тяжкості і тяжкими порушеннями функції печінки (постійне значне підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази та білірубину) може спостерігатися більш тяжка мієлосупресія, ніж у хворих із незначним підвищенням показників печінкових тестів. Периферична нейропатія може розвинутися вже після першого курсу терапії і ставати тяжчою при продовженні лікування паклітакселом. Сенсорні порушення зазвичай слабшають або зникають протягом кількох місяців після припинення терапії паклітакселом. Наявна нейропатія внаслідок попередньої хіміотерапії не є протипоказанням для лікування паклітакселом.

Ризик токсичних ефектів (зокрема мієлосупресії III-IV ступеня тяжкості) вищий у пацієнтів із порушеннями функції печінки. При введенні Мітотаксу шляхом тригодинних інфузій не спостерігається посилення токсичних ефектів у пацієнтів із легкими порушеннями функції печінки. Однак при більш тривалому введенні паклітакселу у хворих із помірними порушеннями функції печінки може спостерігатися більш виражена мієлосупресія. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід призначати паклітаксел. Пацієнтам слід перебувати під пильним наглядом з метою виявлення ознак розвитку глибокої мієлосупресії. На цей час недостатньо даних для розробки рекомендацій щодо корекції доз для хворих із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості. Інформація про лікування Мітотаксом хворих із тяжким холестазом відсутня.

Оскільки Мітотакс містить етанол, необхідно враховувати його можливий вплив на центральну нервову систему, а також інші ефекти.

Необхідно вживати усіх заходів для запобігання внутрішньоартеріальному введенню паклітакселу, оскільки експерименти на тваринах виявили тяжкі тканинні реакції після внутрішньоартеріального введення препарату.

Були відзначені поодинокі випадки розвитку псевдомембранозного коліту, зокрема у хворих, які не одержували супутньої терапії антибіотиками. Це необхідно враховувати при диференціальній діагностиці у разі розвитку тяжкої або персистуючої діареї у процесі або незабаром після лікування паклітакселом. При хіміотерапії паклітакселом у поєднанні з променевою терапією на ділянку легенів, незалежно від їхньої послідовності, були відзначені випадки розвитку інтерстиціального пневмоніту.

При застосуванні паклітакселу у поєднанні з іншими антинеопластичними препаратами (цисплатином, доксорубіцином, трастузумабом) необхідно враховувати рекомендації щодо застосування цих лікарських засобів.

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

У період лікування паклітакселом необхідно утримуватись від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Оскільки до складу Мітотаксу входить безводний спирт (49,7 %), необхідно пам'ятати про можливий вплив на ЦНС та інші ефекти такі як вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Премедикація циметидином не впливає на кліренс Мітотаксу.

При комбінованій хіміотерапії першої лінії раку яєчників паклітаксел необхідно вводити цисплатину. У цьому разі профіль безпеки паклітакселу не відрізняється від такого при монотерапії. Якщо ж паклітаксел вводити 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 уведеннями паклітакселу і доксорубіцину, при первинній хіміотерапії метастатичного раку молочної залози паклітаксел необхідно вводити через 24 години після доксорубіцину.

Метаболізм паклітакселу частково каталізується ізоферментами CYP2C8 і CYP3A4 системи цитохрому P450. Клінічні дослідження продемонстрували, що головним метаболічним шляхом у людини є CYP2C8-опосередкована трансформація паклітакселу в ба-гідроксипаклітаксел. Супутній прийом кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, не уповільнює елімінації паклітакселу з організму людини, тому обидва препарати можна застосовувати одночасно без корекції доз. Інформація про потенційно можливу взаємодію паклітакселу з індукторами та інгібіторами CYP3A4 обмежена, тому необхідна обережність при одночасному призначенні інгібіторів (наприклад, еритроміцину, флуоксетину, гемфіброзилу) або індукторів (наприклад, рифампіцину, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу, ефавірензу, невірапіну) ізоферментів CYP2C8 і CYP3A4.

На підставі експериментальних даних, одержаних *in vitro* та *in vivo*, можна припустити, що метаболізм препарату Мітотакс пригнічується у хворих, які одержують кетоконазол. Тому у разі застосування Мітотаксу одночасно з кетоконазолом необхідно бути обережними.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Паклітаксел – хіміотерапевтичний препарат, який стимулює утворення мікротрубочок із димерів тубуліну і стабілізує мікротрубочки внаслідок пригнічення деполімеризації, що призводить до пригнічення нормального процесу динамічної реорганізації мережі мікротрубочок, що є важливим для клітинних функцій на етапі мітозу та інтерфази клітинного циклу. Крім того, паклітаксел індукує утворення аномальних скупчень або низок мікротрубочок протягом клітинного циклу і викликає утворення множинних зірок мікротрубочок під час мітозу.

Фармакокінетика. Під час внутрішньовенного введення концентрація паклітакселу у плазмі зменшується відповідно до двофазної кінетики.

При вимірюванні фармакокінетичних параметрів 3- та 24- годинних інфузій паклітакселу у дозах 135 мг/м² та 175 мг/м² через 3 та 24 години було виявлено: середній кінцевий період напіввиведення 3,0-52,7 години, з загальним кліренсом від 11,6 до 24 л/год/м². Середній загальний кліренс паклітакселу з організму знижується при підвищенні його концентрації у плазмі крові. Середній рівноважний об'єм розподілу паклітакселу становив 198-688 л/м², що свідчить про широкий екстравакулярний розподіл та/або зв'язування з тканинами.

При інфузіях тривалістю 3 години фармакокінетика паклітакселу мала нелінійний характер. При збільшенні доз на 30 % (з 135 мг/м² до 175 мг/м² поверхні тіла) максимальна концентрація у плазмі крові C_{max} і площа під графіком концентрація – час AUC_{→∞} збільшилась на 75 % і 81 % відповідно.

Коливання рівня системної експозиції паклітакселу для кожного хворого були мінімальні. Ознак кумуляції паклітакселу при кількох курсах лікування не було виявлено.

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

Метаболізм паклітакселу в організмі людини остаточно не досліджений. Із сечею у незміненому вигляді виводиться від 1,3 % до 12,6 % уведеної дози, що свідчить про інтенсивний ненирковий кліренс. Основні метаболіти паклітакселу – це його гідроксильовані продукти. Паклітаксел метаболізується головним чином у печінці і виводиться з жовчю. Вплив порушень функцій нирок і печінки на метаболізм паклітакселу вивчався.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від безбарвного до блідо-жовтого кольору без видимих включень.

Несумісність.

Олія рицинова поліетоксильована, яка входить до складу Мітокасу, може спричинити вилугування ди(2-етилгексил)фталату (ДЕГФ) з пластифікованого полівінілхлориду (ПВХ). Інтенсивність цього процесу залежить від тривалості дії і концентрації рицинової олії. Тому готувати, зберігати і вводити розчини для інфузій необхідно з використанням контейнерів і систем, що не містять ПВХ.

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

Термін придатності. 2 роки.

При зберіганні невідкритих флаконів у холодильнику препарат може випасти в осад, який знову розчиняється при нагріванні до кімнатної температури при незначному помішуванні (або без нього). Якість препарату при цьому не погіршується. Якщо препарат у флаконі залишається каламутним або містить нерозчинний осад, його викидають. Заморожування не впливає на якість препарату.

Приготовлені розчини стабільні протягом не більше 27 годин при кімнатній температурі (приблизно 25С) і кімнатному освітленні. Розведені розчини не варто зберігати у холодильнику.

Умови зберігання. Зберігати у захищеному від світла і недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. Розчин по 5 мл, 16,7 мл, 41,7 мл у скляному флаконі, який закупорений гумовою пробкою, обтиснутою ковпачком з фліпом.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія.

Місцезнаходження. Дільниці № 137, 138 та 146, С.В.Кооператив Індустріал Істейт, Боларам, Джінарам Мандал, округ Медак, Андра Прадеш, Індія.