Дактиномицин



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дактиномицин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы от желтого до оранжево-красного цвета, гигроскопичной, чувствительной к действию света.

	1 амп.
дактиномицин	500 мкг

Вспомогательные вещества: маннитол (маннит) 20.0 мг.

500 мкг - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый антибиотик из группы актиномицинов (представляет собой основной компонент в смеси актиномицинов, продуцируемых Streptomyces parvullus). Дактиномицин связывается с остатком гуанина в ДНК, интеркалируя между парами оснований гуанин и цитозин, ингибируя синтез ДНК, РНК и белков.

Высокие концентрации препарата обнаруживаются в костном мозгу и опухолевых клетках, верхнечелюстных железах, печени и почках, проникает через плаценту. Минимально выводится через печень.

Фармакокинетика

Дактиномицин практически не метаболизируется, накапливается в ядерных клетках. В незначительной степени проникает через ГЭБ (< 10%). В значительной степени связывается с белками тканей.

C_{max} в плазме достигается через 2 -5 мин после введения. $T_{1/2}$ - 36 ч. Выводится из организма кишечником - 50%, почками - 10%.

При нарушении функции печени $T_{1/2}$ может увеличиваться.

Показания к применению:

— опухоль Вильмса;

— рабдомиосаркома;

— саркома Юинга;

— несеминомные злокачественные опухоли яичка;

— трофобластические опухоли;

— местно-рецидивирующие или местнораспространенные солидные опухоли.

Относится к болезням:

- Опухоли

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к дактиномицину или любому другому компоненту препарата;

— выраженное угнетение функции костного мозга;

— тяжелая печеночная недостаточность;

— беременность и период грудного вскармливания;

— ветряная оспа;

— опоясывающий лишай;

— детский возраст (до 6 мес).

С *осторожностью:* особую осторожность следует соблюдать при назначении дактиномицнна во время двухмесячной лучевой терапии правосторонней опухоли Вильмса, так как имелись сообщения о развитии гепатомегалии и увеличения уровня АСТ; возраст старше 65 лет (повышенный риск миелосупрессии), состояние после проведения химиотерапии или лучевой терапии.

Способ применения и дозы:

Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от переносимости препарата, размера и локализации опухоли, а так же использования других видов лечения. При одновременной пли ранеее проводимой лучевой или химиотерапии может возникнуть необходимость в уменьшении обычно используемых доз препарата, приведенных ниже.

Интенсивность дозы при 2-недельном курсе для взрослых и детей не должна превышать 15 мкг/кг или 400-600 мкг/м^2 поверхности тела в сутки при условии в/в введения в течение 5 дней.

При расчете необходимой дозы на кг массы тела для **пациентов с ожирением или отеками** следует учитывать площадь поверхности тела, таким образом, чтобы результат соотносился с дозировками для пациентов с нормальной массой тела.

Опухоль Вильмса. Назначают 45 мкг/кг дактипомицина в/в в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения.

Рабдомиосаркома. Рекомендуемый режим дозирования - 15 мкг/кг в день в/в в течение 5 дней в сочетании с другими химиотераиевтическими средствами в различных схемах лечения.

Саркома Юинга. Назначают 1.25 мг/м^2 поверхности тела в/в в сочетании с другими химиотераиевтическими средствами в различных схемах лечения.

Несеминомные злокачественные опухоли яичка. 1000 мкг/м^2 в/в в первый день лечения в сочетании с циклофосфамидом, блеомицином, винбластином и цисплатином.

Гистационные трофобластические опухоли. 12 мкг/кг в сутки в/в в течение 5 дней в качестве монотерапии. 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни, как компонент комбинированного режима с этопозидом, метотрексатом, кальция фолинатом, винкристином, циклофосфамидом и цисплатином.

Регионарная перфузия при местно-рецидивирующих или местно-распространенных солидных опухолях. 50 мкг/кг (0.05 мг) массы тела при локализации опухоли в области нижних конечностей или области таза. 35 мкг/кг (0.035 мг) массы тела при локализации опухоли в области верхних конечностей.

Обычно при назначении дозы препарата **пожилым пациентам** следует соблюдать осторожность и назначать сначала самые низкие дозы, имея в виду, что у данной группы пациентов чаще снижены функции печени, почек или сердца, а так же учитывая наличие возможных сопутствующих заболеваний или лечение другими препаратами.

Дактиномицин не подвергается существенной элиминации через почки, поэтому при **нарушении функции почек** коррекция дозы препарата не требуется.

Способ приготовления

Содержимое ампулы растворяют в 1 мл стерильной воды для инъекций. После разведения дактиномицин представляет собой прозрачный от золотистого до желтого цвета раствор. Полученный раствор дактиномицина будет содержать приблизительно 500 мкг (0.5 мг) в 1 мл. Сразу после разведения раствор дактиномицина можно добавлять в инфузионные растворы 5% декстрозы или 0.9 % раствор натрия хлорида либо напрямую, либо через трубку во время проведения в/в инфузии.

Хотя разведенный дактиномицин и является химически стабильным раствором, препарат не содержит консервантов, может произойти случайное попадание микроорганизмов в раствор. Любую неиспользованную часть раствора следует выбросить. Использование воды, содержащей консерванты (бензиловый спирт или парабензол) для растворения дактиномицина для инъекций может привести к образованию осадка.

Есть сообщения о частичном удалении дактиномицина из растворов для в/в введения посредством целлюлозных сложноэфирных мембранных фильтров, используемых в некоторых фильтрах для в/в введения.

Так как дактиномицин обладает выраженным раздражающим действием на мягкие ткани, следует соблюдать предосторожности при работе с подобными материалами.

Дактиномицин высоко токсичен, поэтому и лиофилизат, и раствор требует осторожного обращения. Следует избегать вдыхания пыли или паров, а также контакта с кожей или слизистыми оболочками, в особенности глаз. При случайном контакте со слизистой оболочкой глаз следует немедленно обильно промыть глаза водой и как можно скорее проконсультироваться у офтальмолога. При случайном контакте с кожей пораженный участок следует немедленно обильно промыть водой минимум 15 минут. Если препарат вводится в вену струйно, без инфузии. следует применять "двухигольную" технику. Разведите и наберите рассчитанную дозу препарата из флакона с помощью одной стерильной иглы. Используйте другую стерильную иглу непосредственно для введения в вену.

Регионарная перфузия при местнорецидивирующих или местнораспространенных солидных опухолях.

Преимуществом метода является минимальное попадание препарата в другие части организма через системный кровоток и пролонгированное воздействие на опухоль. Доза препарата может быть существенно выше дозы, используемой при системном пути введения, при этом опасность возникновения токсических эффектов обычно меньше.

— 50 мкг/кг (0.05 мг) массы тела при локализации опухоли в области нижних конечностей и области таза.

— 35 мкг/кг (0.035 мг) массы тела при локализации опухоли в области верхних конечностей. Рекомендуется использовать меньшие дозы для пациентов с ожирением и для пациентов, которым предварительно проводили химио- или лучевую терапию.

Побочное действие:

Токсические эффекты (за исключением тошноты и рвоты) обычно не выявляются ранее двух-четырех дней после прекращения курса терапии, и могут не достигать максимальной выраженности в течение первых одной-двух недель. Имеются сообщения о случаях смерти. Однако побочные эффекты обычно обратимы после прекращения лечения.

Аллергические реакции: алопеция, кожная сыпь, акне, рецидив эритемы или усиление пигментации участков кожи, ранее подвергавшихся облучению.

Местные реакции: при попадании препарата под кожу - покраснение, боль, воспаление подкожной жировой клетчатки, некроз окружающих тканей. Имеются сообщения об эпидермолизе, эритеме и отеке, иногда довольно выраженных, возникших вследствие регионарной перфузии конечности.

Со стороны центральной нервной системы: утомление, недомогание, лихорадка, летаргия.

Со стороны кожных покровов: многоморфная эритема

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, печеночная недостаточность с летальным исходом, токсическое поражение печени, включая асцит, гепатомегалию, гепатит и нарушения показателей функции печени. Тошнота и рвота, возникающие рано в течение первых нескольких часов после назначения препарата, могут купироваться приемом противорвотных препаратов.

Со стороны органов кроветворения: анемия, вплоть до развития апластической анемии, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопенпя, ретикулоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения. Ежедневно должен производиться подсчет тромбоцитов и лейкоцитов с целью выявления выраженного угнетения гемопоэза. При снижении количества обоих видов клеток прием препарата должен быть прекращен до восстановления функции костного мозга. Обычно это занимает около трех недель.

Со стороны сосудов: первичный тромбоз печеночных вен, облитерирующий эндофлебит печеночных вен.

Прочие: хейлит, дисфагия, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит, мышечные боли, проктит, задержка роста и инфекционные заболевания, гипокальциемия, пневмонит.

Дактиномицин обладает выраженным раздражающим действием на мягкие ткани. При экстравазации во время неосторожного в/в введения препарата может развиться выраженное повреждение мягких тканей. По крайней мере, в одном случае это привело к развитию контрактуры верхних конечностей. Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сепсис, в том числе нейтропенический, имеются сообщения о множественных нарушениях со стороны почек, печени и костного мозга у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих лечение дактиномицином (рекомендуется частое обследование функции печени, почек и костного мозга).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу

Передозировка:

Имеются лишь ограниченные сведения о случаях передозировки у людей. Проявления передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, стоматит, желудочно-кишечные язвы, выраженное угнетение гемопоэза, острую почечную недостаточность, острое поражение кожи (включая шелушение, экзантему, десквамацию и эпидермолиз), первичный тромбоз вен, сепсис (включая нейтропенический) со смертельным исходом.

Антидот к препарату не известен. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Рекомендуется частый контроль функции почек, печени и костного мозга.

Применение при беременности и кормлении грудью:

У беременных женщин не проводилось адекватных и контролируемых клинических исследований. Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами (при введении на фоне лечения живых вирусных вакцин возможно усиление процесса репликации вакцинного вируса и усиление его побочных эффектов, инактивированных вакцин - уменьшение выработки противовирусных антител).

При одновременном применении дактиномицина с препаратами, оказывающими миелотоксическое действие, возможно усиление токсического эффекта. При одновременном применении дактиномицина с урикозурическими средствами повышается риск возникновения нефропатии.

Может усиливать кардиотоксическое действие доксорубицина, ослаблять эффект витамина К.

При одновременном применении дактиномицина и лучевой терапии усиливаются токсические явления со стороны органов желудочно-кишечного тракта и кроветворения.

Особые указания и меры предосторожности:

Дактиномицин должен применяться только под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых химиотерапевтических препаратов. Тошноту и рвоту, которые возникают в течение первых

нескольких часов после приема препарата, можно облегчить противорвотными препаратами.

На фоне терапии дактиномицином необходимо регулярно определять количество тромбоцитов и лейкоцитов в крови с целью выявления угнетения кроветворной функции, а также регулярно исследовать функцию почек и печени.

При развитии выраженной миелосупрессин терапия дактиномицином, особенно в тех случаях, когда он применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, должна быть прекращена до восстановления функции костного мозга. Обычно оно занимает около трех недель.

При введении дактиномицина следует тщательно избегать экстравазации. При появлении первых признаков экстравазации (жжение или болезненность в месте инъекции или др. признаки) введение дактиномицина следует немедленно прекратить; оставшаяся часть препарата должна быть введена в другую вену. На область экстравазации рекомендуется прикладывать лед на 15 минут 4 раза в сутки на протяжении 3-х дней. За пациентом рекомендуется установить тщательное наблюдение. В случае появления волдырей, язв и/или постоянной боли следует обсудить с пластическим хирургом возможность иссечения обширного участка кожи с последующей пересадкой расщепленного кожного лоскута. Первичный тромбоз вен (главным образом печени) может привести к смерти пациента, особенно детей младше 48 месяцев.

Помимо того, на нормальной коже, а также на слизистой щек и глотки могут обнаруживаться ранние признаки эритемы. Применение меньших, чем обычно доз лучевой терапии в комбинации с дактиномицином вызывает появление эритемы и везикуляции, которые прогрессируют более быстро, проходя стадии уплотнения и десквамации. Заживление в этом случае может происходить в течение четырех-шести недель вместо двух-трех месяцев. Эритема, появившаяся в результате предшествующей лучевой терапии, может возникнуть повторно под воздействием монотерапии дактиномицином даже в том случае, когда облучение проводилось много месяцев назад, и с большей долей вероятности, если промежуток времени между двумя видами терапии был коротким. Такое потенцирование эффектов лучевой терапии имеет особое значение, когда зона облучения включает слизистую оболочку. Если облучение направлено в зону носоглотки, то комбинированное лечение может привести к тяжелому воспалению слизистой оболочки ротоглотки.

Выраженные реакции могут возникать в случае одновременного назначения высоких доз дактиномицина и лучевой терапии, а также при повышенной чувствительности пациента к подобной комбинированной терапии.

Необходимо соблюдать особую осторожность при назначении дактиномицина во время двухмесячной лучевой терапии по поводу лечения правосторонней опухоли Вильмса, поскольку имеются данные о развитии гепатомегалии и повышении уровня АСТ. В большинстве случаев не рекомендуется назначать дактиномицин одновременно с лучевой терапией для лечения опухоли Вильмса, за исключением тех случаев, когда польза для пациента превосходит возможный риск.

Имеются сообщения, свидетельствующие об учащении случаев возникновения вторичных злокачественных новообразований, включая лейкемию, после применения схем лечения, включающих дактиномицин, независимо от одновременного назначения лучевой терапии. Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 3-х месяцев после окончания терапии дактиномицином следует использовать надежные способы контрацепции. При использовании препарата должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании его на кожу или слизистые оболочки их следует немедленно и тщательно промыть водой, физиологическим раствором.

Осложнения перфузионной техники в основном связаны с количеством препарата, попавшего в системный кровоток, и могут включать подавление гемопоэза, абсорбцию токсических веществ из участка массивной деструкции злокачественной ткани, повышенную уязвимость к инфекциям, ухудшение заживления ран и поверхностное изъязвление слизистой желудка. Другие нежелательные эффекты могут включать отек вовлеченной конечности, повреждение мягких тканей в зоне перфузии и (потенциально) венозные тромбозы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Некоторые побочные действия препарата могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Во время терапии дактиномицином рекомендуется воздержаться от занятия данными видами деятельности.

Условия хранения:

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Daktinomicin