Икземпра



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Иксабепилон

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	**1 фл.**
иксабепилон	15 мг

флаконы (2) - лотки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	**1 фл.**
иксабепилон	45 мг

флаконы (2) - лотки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат Икземпра (иксабепилон) является представителем нового класса противоопухолевых препаратов - эпотилонов и их аналогов. Природные эпотилоны выделены из миксобактерии Sorangium cellulosum. Эпотилоны обладают способностью стабилизировать динамику микротрубочек, что приводит к блокаде митоза опухолевых клеток, и, в конечном счете, к их апоптозу и гибели. Механизм связывания природных эпотилонов и их аналогов с тубулином отличается от такового у других веществ, стабилизирующих микротрубочки. Иксабепилон - полусинтетический аналог эпотилона B, 16-членного полипетидного макролида, в котором лактон заменен на химически модифицированный лактам, что позволило повысить его стабильность, степень связывания с белками и противоопухолевое действие.

Иксабепилон обладает низкой чувствительностью ко многим факторам опухолевой устойчивости, в том числе к таким переносчикам как протеин множественной лекарственной устойчивости (MRP-1) и P-гликопротеин (P-gp), участвующим в формировании врожденной и приобретенной устойчивости к действию противоопухолевых средств. Связываясь с тубулином, иксабепилон активно ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ β-тубулина, в том числе βIII-изоформ тубулина, избыточную экспрессию которого связывают с развитием устойчивости к так санам.

В условиях in vivo иксабепилон активен на различных моделях опухоли человека включая устойчивые к действию противоопухолевых средств типы опухоли, вызывающие избыточную экспрессию P-gp, MRP-1, βIII-изоформ тубулина, либо индуцируемыми мутациями тубулина. Иксабепилон проявляет активность на моделях опухолей, устойчивых к действию различных препаратов, в том числе таксанов, антрациклинов и алкалоидов барвинка. В сочетании с капецитабином в условиях in vivo наблюдается синергизм противоопухолевой активности обоих препаратов. Помимо

непосредственного противоопухолевого действия, иксабепилон обладает антиангиогенным эффектом.

Фармакокинетика

Абсорбция

При назначении препарата Икземпра в виде ионотерапии в дозировке 40 мг/м^2 значение C_{max} было 252 нг/мл (коэффициент вариации CV 56%) и значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») - 2143 нг×ч/мл (CV 48%). Обычно указанная величина C_{max} достигалась по окончании 3-часовой внутривенной инфузии. При внутривенном введении препарата в диапазоне доз от 15 до 57 мг/м^2 фармакокинетика иксабепилона является линейной.

Распределение

Объем распределения превышает 1 000 л, что свидетельствует об активной абсорбции и связывания иксабепилона тканями. In vitro связывание иксабепилона с белками сыворотки человека составляет 67-77%; соотношение концентраций в крови/плазме составляет 0.65/0.85 в диапазоне концентраций в крови от 50 до 5 000 нг/мл.

Метаболизм

Интенсивно метаболизируется в печени, in vitro - при помощи изофермента CYP3A4 с образованием более 30 метаболитов, выводящихся с мочой и калом.

Выведение

$T_{1/2}$ иксабепилона при его введении в дозе 40 мг/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии составляет около 52 часов. Выводится преимущественно в виде метаболитов. Примерно 86% введенной дозы выводится в течение 7 дней через кишечник (65% дозы) и почками (21% дозы), в том числе в неизмененном виде примерно 1.6% и 5.6% соответственно. При рекомендованном режиме дозирования (внутривенные инфузии каждые 3 недели) аккумулирования в плазме не ожидается.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты: различий фармакокинетичсских параметров у пациентов пожилого и молодого возраста не выявлено.

Дети и подростки: фармакокинетика у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Пациенты с нарушениями функции печени: показатель площади под кривой концентрация-время увеличивался на 22% у пациентов с сывороточной концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы не более чем в 1.5 раза, на 30% у пациентов с сывороточной концентрацией билирубина, превышающим верхнюю границу нормы от 1.5 до 3 раз, и на 81% - при сывороточной концентрации билирубина, троекратно превышающей верхнюю границу нормы.

Пациенты с почечной недостаточностью: у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина не менее 28,6 мл/мин) изменений фармакокинетики иксабепилона не выявлено.

Показания к применению:

Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии:

— в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами;

— в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами.

Относится к болезням:

- Рак
- Рак молочной железы

Противопоказания:

— абсолютное количество нейтрофилов менее 1 500 клеток/мкл или тромбоцитов менее 100 000 клеток/мкл;

— в комбинации с капецитабином: при активности сывороточных аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы, или при сывороточной

концентрации билирубина, превышающей верхнюю границу нормы;

— беременность и период кормления грудью;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— выраженная (3-4 степень согласно общепринятым критериям токсичности) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или другим препаратам, содержащим Крсмофор EL или его производные (например, полиоксиэтилированное кастровое масло).

С осторожностью:

— сахарный диабет;

— нейропатия;

— печеночная недостаточность;

— нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

Способ применения и дозы:

Чтобы минимизировать риск развития реакций гиперчувствительности, всем пациентам приблизительно за 1 час до инфузии препарата Икземпра следует провести адекватную премедикацию с использованием:

- блокатора H_1-гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин 50 мг внутрь или его эквивалент) и

- блокатора H_2-гистаминовых рецепторов (например, ранитидин 150-300 мг внутрь или 50 мг внутривенно, или его эквивалент).

При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами H_1- и H_2 - гистаминовых рецепторов требуется премедикация глюкокортикостероидами (например, дексаметазон 20 мг внутривенно за 30 мин до инфузии препарата Икземпра или внутрь за 12 и 6 часов до инфузии препарата Икземпра).

Рекомендуемая доза препарата Икземпра, при его сочетании с капецитабином, составляет 40 мг/м^2 внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели; капецитабин принимают по 1000 мг/м^2 2 раза в день (через 30 мин после еда) в течение 2 недель, с последующим 7-дневным перерывом.

При монотерапии рекомендуемая доза препарата Икземпра составляет 40 мг/м^2 внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели.

Дозу препарата Икземпра при площади поверхности тела, превышающей 2,2 м^2, рассчитывают исходя из площади поверхности тела 2,2 м^2.

Рекомендации по корректировке дозы препарата.

Для оценки возможных токсических реакций периодически следует проводить обследование пациентов и лабораторные исследования, в том числе развернутый клинический анализ крови и определение показателей функции печени. При выявлении значимых токсических реакций лечение следует отложить до их уменьшения или купирования. Коррекцию дозы следует проводить в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови (см. таблицу 1). Новый курс лечения следует начинать при абсолютном количестве нейтрофилов не ниже 1 500 клеток/мкл, количестве тромбоцитов не ниже 100 000 клеток/мкл, при этом негематологические признаки токсичности должны уменьшиться. Если токсические реакции после начального снижения дозы рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

Таблица 1: Коррекция дозы препарата Икземпра при токсических реакциях

Негематологические:	Предлагаемая коррекция дозы
Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней	Снизить дозу на 20%
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью ≥ 7 дней, или инвалидизирующая нейропатия	Прекратить терапию
Любая токсическая реакция 3 степени (тяжелая), помимо нейропатии, либо преходящие артралгия/миалгия и	Снизить дозу на 20%

утомляемость	
Любая токсическая реакция 4 степени (инвалидизирующая)	Прекратить терапию
Гематологические:	
Нейтропения < 500 клеток/мкл в течение > 7 дней	Снизить дозу на 20%
Фебрильиая нейтропения	Снизить дозу на 20%
Количество тромбоцитов < 25 000/ мкл или количество тромбоцитов < 50 000/ мкл с кровотечением	Снизить дозу на 20%

Нарушения функции почек

Коррекции дозы при снижении функции почек не требуется.

Поражения печени

При признаках поражения печени риск развития токсических реакций повышается. Дозу при первом курсе лечения следует скоррегировать в соответствии со степенью нарушения функции печени (таблицы 2 и 3). Следует соблюдать осторожность при активности сывороточных АСТ или АЛТ, в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), поскольку данных касательно терапии у таких пациентов недостаточно.

Таблица 2: Рекомендуемые дозы препарата Икземпра при его сочетании с капецитабином на фоне нарушения функции печени

	Рекомендуемая доза препарата Икземпра (мг/м^2)[a]
Сывороточная концентрация билирубина ≤ 1 × ВГН и • Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 х ВГН	40
Сывороточная концентрация билирубина[b] > 1 × ВГН и • Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 х ВГН	Противопоказано

[a] Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

[b] За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера.

Таблица 3: Рекомендуемые дозы препарата Икземпра* при монотерапни на фоне нарушения функции печени			
Активность трансаминаз		Сывороточная концентрация билирубина[b]	Икземпра (мг/м^2)[a]
Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2.5×ВГН	и	≤ 1 х ВГН	40
Сывороточные АСТ и АЛТ > 2.5×ВГН - ≤10×ВГН	и	≤ 1 х ВГН	32
Сывороточные АСТ и АЛТ > 2.5×ВГН - ≤10×ВГН	и	≤ 1.5 х ВГН	32
Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 10×ВГН	и	> 1.5 х ВГН - ≤3 х ВГН	20-30
Сывороточные АСТ и АЛТ > 10×ВГН	и/или	> 3 х ВГН	Применение не рекомендуется

[a] Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

[b] За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера.

Пожилые пациенты

Клинически значимых отличий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено. Изменение дозы препарата при назначении пожилым пациентам не требуется.

Одновременно проводимая терапия

Для пациентов, одновременно получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол,

итраконазол, ритонавир, ампренавир, индинавир, нелфинавир, делавирдин, вориконазол), начальная доза иксабепилона составляет 20 мг/м^2.

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Растворение препарата:

Флаконы с лиофилизатом и растворителем вынимают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре (20-25°C) около 30 мин. Вначале во флаконе с растворителем может наблюдаться выпадение осадка, который растворяется при достижении комнатной температуры.

Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами следует соблюдать осторожность при приготовлении и введении раствора иксабепилона! Указанные действия должны проводиться специально обученным персоналом с использованием защитных перчаток в специально отведенном для этих целей помещении в асептических условиях!

В асептических условиях с помощью шприца соответствующего размера медленно вводят растворитель во флакон с лиофилизатом.

Содержимое флакона с дозировкой 15 мг восстанавливают с помощью 8 мл растворителя, содержимое флакона с дозировкой 45 мг восстанавливают с помощью 23,5 мл растворителя. Осторожно взбалтывают флакон до полного растворения содержимого флакона. После растворения концентрация иксабепилона в растворе составляет 2 мг/мл. Восстановленный раствор стабилен в течение 1 часа при хранении во флаконе (не в шприце) при комнатной температуре и комнатном освещении. Приготовление раствора для инфузии:

Перед введением пациенту восстановленный раствор должен быть разведен соответствующим инфузионным раствором. Для этой цели разрешено использовать следующие инфузионные растворы, которые должны иметь pH от 6,0 до 9,0:

• Раствор Рингера лактата

• Раствор Рингера ацетата

• 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций (При использовании 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций его pH следует довести до pH > 6,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 1 мл (диапазон концентраций от 4,2% до 8,4%) на 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона).

При приготовлении раствора для инфузии следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгсксил) фталат].

Итоговая концентрация раствора для инфузии препарата Икземпра® должна составлять от 0,2 мг/мл до 0,6 мг/мл.

Для расчета итоговой концентрации раствора для инфузии используйте следующие формулы:

• Общий объем инфузии = мл восстановленного раствора препарата + мл инфузионного раствора

• Итоговая концентрация раствора для инфузии = доза иксабепилона (мг) / общий объем инфузии (мл)

Необходимое количество восстановленного раствора с концентрацией 2 мг/мл извлекают из флакона с помощью шприца, переносят во флакон с соответствующим количеством инфузионного раствора и тщательно перемешивают, вращая емкость. Для введения следует использовать инфузионные системы с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрон.

Неиспользованный раствор для инфузий должен уничтожаться в соответствии с процедурой, предусмотренной для всех противоопухолевых препаратов. Раствор для инфузий стабилен в течение 6 часов при хранении при комнатной температуре и освещении. Раствор для инфузий должен вводиться в течение 3 часов; введение препарата должно быть завершено не позднее чем через 6 часов после приготовления инфузионного раствора.

Побочное действие:

Наиболее частыми (у более 20% пациентов) нежелательными явлениями при монотерапии препаратом Икземпра были: периферическая сенсорная нейропатия, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алопеция, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея.

У более 20% пациентов, получавших комбинированную терапию, дополнительно развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизэстезия, анорексия, боли в животе, поражения шнтей, запор.

Побочные явления при применении препарата Икземпра представлены по частоте их регистрации: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100, < 1/10), нечастые (≥1/1 000, <1/100), редкие (≥1/10 000, <1/1 000), очень редкие (<1/1 000).

Со стороны лабораторных показателей:

частые: снижение массы тела;

нечастые: повышение активности трансаминаз;

редкие: повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

частые: «приливы» с ощущением жара;

нечастые: инфаркт миокарда, дисфункция желудочков, наджелудочковая аритмия, тромбоз, снижение артериального давления;

редкие: ишемия миокарда, стенокардия, кардиомиопатия, мерцательная аритмия, гиповолемический шок, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, васкулит.

Заболевания крови и лимфатической системы:

очень частые: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения; частые: фебрильная нейтропения;

редкие: коагулопатия, лимфопения.

Со стороны нервной системы:

очень частые: периферическая сенсорная нейропатия, головные боли;

частые: периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница;

нечастые: обморок, кошитивные нарушения;

Бактериальные и паразитарные инфекции:

частые: инфекции верхних дыхательных путей;

нечастые: сепсис, инфекции на фоне нейтропении, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, инфекции;

редкие: инфекции нижних дыхательных путей, энтероколит, бактериальная инфекция, ларингит.

Общие заболевания и заболевания, развивающиеся в месте введения препарата:

очень частые: усталость/астения;

частые лихорадка, отек, боли в области грудины, боли, слезотечение;

редкие: озноб.

Нарушения со стороны печени и желчных путей:

редкие: острая печеночная недостаточность, желтуха.

Со стороны иммунной системы:

частые: гиперчувствительность.

редкие: геморрагический инсульт, нарушения координации движений, сонливость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

редкие: почечная недостаточность, нефролитиаз.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

очень частые: алопеция;

частые: синдром эритродизэстезии пальцев рук и ног, кожные высыпания, гипернигментация кожи, зуд, шелушение кожи, поражение ногтей;

редкие: мультиформная эритема

Со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани:

очень частые: миалгия/артралгия, боли скелетных мышц,

нечастые: мышечная слабость,

редкие: мышечные спазмы, тризм.

Со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения:

частые: одышка, кашель;

нечастые: дыхательная недостаточность, пневмонит, гипоксия,

редкие: острый отек легких, дисфония, боль в области гортани и глотки.

Нарушения обмена веществ и системы питания:

очень частые: анорексия;

частые: дегидратация;

нечастые: гипонатриемия, метаболический ацидоз;

редкие: гипокалиемия, гиповолемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень частые: стоматит/мукозит, диарея, рвота, запор, абдоминальные боли, тошнота;

частые: гастроэзофагсальная рефлюксная болезнь;

нечастые: кишечная непроходимость, колит, нарушение эвакуации содержимого желудка эзофагит;

редкие: желудочно-кишечное кровотечение, дисфагия, гастрит.

Передозировка:

Описаны единичные случаи передозировки препаратом Икземпра. Наблюдаемые при этом побочные реакции включали периферическую нейропатию, усталость, костно-мышечиые боли/миалгию и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, анорексия, диарея, абдоминальные боли, стоматит).

Антидота при передозировке препаратом нет. Лечение при передозировке должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с клиническими проявлениями и в тщательном наблюдении за пациентом.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Капецитабин

У онкологических больных, получавших иксабепилон в сочетании с капецитабином, значения C_{max} и AUC иксабепилона снижались на 19% и 6%, капецигабина — на 27% и 5%, фторурацила — увеличивались на 1% и 14%, соответственно, по сравнению с назначением иксабепилона или капецигабина по отдельности. Это влияние не признано клинически значимым.

Препараты, которые могут повышать концентрацию иксабепилона в плазме крови

Индукторы изофермента Р450 (CYP) 3А4, могут замедлять метаболизм иксабепилона и повышать его концентрацию в плазме. При назначении препарата Икземпра с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, ампренавиром, индинавиром, нелфинавиром, делавирдином, вориконазолом) его дозу следует снижать. Следует также рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов, не являющихся ингибиторами изофермента CYP3A4.

Влияние слабых или умеренных ингибиторов (например, эритромицина, флуконазола, верапамила) на системную концентрацию иксабепилона не изучалось. Поэтому следует соблюдать осторожность при совместном приеме этих препаратов и препарата Икземпра, а также по возможности назначать альтернативные препараты, не являющиеся ингибиторами изофермента CYP3A4.

При совместной терапии ингибиторами изофермента CYP3A4 и препаратом Икземпра следует более тщательно контролировать развитие острых токсических реакций (например, регулярный контроль формулы крови в промежутках между курсами лечения).

Препараты, которые могут снижать концентрацию иксабепилона в плазме

Препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифампицин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного) могут ускорять метаболизм иксабепилона и, тем самым, снижать его концентрацию в плазме крови до субтерапевтических значений. Следовательно, необходимо рассмотреть возможность назначения одновременно с иксабепилоном препаратов, слабо индуцирующих этот изофермент.

Влияние препарата Икземпра на другие препараты

Иксабепилон в концентрациях, применяемых в клинической практике, не подавляет изоферменты цитохрома P450, поэтому его влияния на концентрацию других лекарственных средств в плазме не ожидается.

Особые указания и меры предосторожности:

Реакции гиперчувствительности

Всем пациентам до инфузий препаратом Икземпра следует провести премедикацию блокаторами H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов и проводить наблюдение для выявления реакций гиперчувствительности (например, одышки, бронхоспазма, снижения артериального давления). В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности, например, требующих лечения, вливание препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию (например, эпинефрином, глюкокортикостероидами). При развитии реакций гиперчувствительности в рамках одного цикла при последующих циклах следует провести премедикацию, помимо блокаторов H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов, глюкокортикостероидами, и рассмотреть возможность увеличения времени инфузии.

Миелосупрессия

Миелосупрессия дозозависима и проявляется, в основном, нейтропенией. Для контроля за развитием миелосупрессии всем пациентам, получающим препарат, рекомендуется регулярно проводить клинический анализ крови. 11ри развитии тяжелой нейтропении или тромбоцитопении дозы препарата следует снизить.

Периферическая нейропатия

Нейропатия, главным образом периферическая сенсорная нейропатия, развивается часто, и обычно бывает легкой и умеренной. При лечении препаратом Икземпра следует проводить наблюдение за развитием симптомов нейропатии, такими, как ощущения жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезияи, дискомфорт, нейропатическая боль. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии может потребоваться снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. При сахарном диабете или уже имеющейся нейропатии риск развития тяжелой нейропатии повышен. При лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность. Предшествующая терапия нейротоксичными химиотерапевтическими препаратами фактором риска не является.

Поражение печени

В исследованиях при раке молочной железы при активности сывороточных АСТ или АЛТ выше 2,5 х ВГН токсичность препарата Икземпра в дозе 40 мг/м^2 в качестве монотерапии или в сочетании с капецитабином оказывалась более выраженной, чем при активности сывороточных АСТ или АЛТ ≤ 2,5 х ВГН. При монотерапии чаще развивались нейтропения 4 степени, фебрильная нейтропения, другие серьезные неблагоприятные явления (тромбоцитопения, запор, желудочно-кишечные боли, нарушение опорожнения желудка, стоматит, гипергермия, гипербилирубинемия, обморок). При комбинированной терапии с капецитабином общая частота развития нежелательных явлений 3-4 степени (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, диессминированное внутрисосудистое коагулирование, нейтропения, остановка дыхания и сердечной деятельности, абдоминальные боли, диарея, тошнота, эзофагит, рвота астения, усталость, воспаление слизистых оболочек, инфекции, вызванные нейтропенией, пневмония, инфекции дыхательных путей, сепсис, септический шок, дегидратация, анорексия, гиповолемия, метаболический ацидоз, нарушение функции почек, нарушение функции дыхательной системы), фебрилыюй нейтропении, серьезных нежелательных явлений (нарушение функции костного мозга, стенокардия, трепетание предсердий, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, желудочковая дисфункция, колит, запор, диспепсия, гастрит, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, стоматит, боли в груди, озноб, боли в груди не сердечно-сосудистого происхождения, гипертермия, острое нарушение функции печени, гиперчувствительность, реакции гиперчувствительности IV типа, бактериальные инфекции, цистит, инфекционный энтероколит, инфекции, ларингит, затруднение доступа к сосудам при внутривенном введении, снижение количества гранулоцитов, гемоглобина, нейтрофилов, эритроцитов, лейкоцитов в крови, гипокалиемия, гипонатриемия, боли в костях, мышечные спазмы, костно-мышечная боль в груди, миалгия, тризм, нарушение координации, гипестезия, летаргия, невралгия, периферическая нейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, обморок, спутанность сознания, острый отек легких, дисфония, диспноэ, фаринголарингеальные боли, многоформная эритема, ладонно-подошвенная эритродиззетезия, сыпь, снижение артериального давления, гиповолемический шок, тромбоз,

васкулит), случаев смерти, связанной с токсичностью, увеличивалась.

Препарат Икземпра в сочетании с капецитабином не следует назначать при активности сывороточных АСТ или АЛТ выше 2.5×ВГН или сывороточной концентрации билирубина выше 1×ВГН, поскольку при этом увеличиваются риск развития токсических реакций и смертность, связанная с нейтропенией. Следует с осторожностью назначать препарат Икземпра в качестве монотерапии при нарушениях функции печени, и снижать дозу согласно рекомендациям.

Нарушения функции сердца

Частота развития нарушений функции сердца (например, ишемии миокарда и дисфункции желудочков) при совместном приеме иксабепилона и капецигабина была выше (1.9%), по сравнению с монотерапией капецитабином (0.3%). Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Икземпра у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. При развитии ишемии миокарда или нарушении функции сердца следует прервать курс лечения препаратом Икземпра или отменить препарат.

Возможность нарушения когнитивной функции вследствие действия наполнителей

Поскольку в состав препарата Икземпра входит этанол, следует учитывать возможность его влияния на центральную нервную систему и другие эффекты.

Пожилые пациенты

Эффективность и безопасность препарата Икземпра при монотерапии у пациентов старше 65 лет и у более молодых людей одинаковы.

Необходимая эффективность достигалась как у молодых, так и у пожилых пациентов, использовавших препарат Икземпра совместно с капецитабином, однако вероятность развития неблагоприятных побочных реакций 3-4 степени у пожилых пациентов была выше. В связи с этим при комбинированной терапии следует тщательно следить за развитием побочных реакций у пожилых пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований, изучающих влияние препарата Икземпра на возможность управлять автотранспортом и работать с механизмами, не проводилось. Учитывая содержание этанола в растворителе, прилагаемом к препарату Икземпра, а также возможность возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, которые могут повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами, не рекомендуется управлять автомобилем и другими механизмами во время лечения препаратом.

При нарушениях функции почек

Коррекции дозы при снижении функции почек не требуется.

При нарушениях функции печени

При признаках поражения печени риск развития токсических реакций повышается. Дозу при первом курсе лечения следует скоррегировать в соответствии со степенью нарушения функции печени (таблицы 2 и 3). Следует соблюдать осторожность при активности сывороточных АСТ или АЛТ, в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), поскольку данных касательно терапии у таких пациентов недостаточно.

Применение в пожилом возрасте

Клинически значимых отличий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено. Изменение дозы препарата при назначении пожилым пациентам не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 18 лет.

Условия хранения:

В защищенном от света месте при температуре от 2°С до 8°С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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