Паклитаксел-Эбеве



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачный.

	1 мл
паклитаксел	6 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилрицинолеат (касторовое масло полиоксиэтилированное) - 522.396 мг, этанол - 401.664 мг.

5 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
16.7 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
25 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
35 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
50 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат природного происхождения, получаемый полусинтетическим путем из растения Taxus baccata.

Механизм действия связан со способностью стимулировать сборку микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки.

Вызывает дозозависимое угнетение костномозгового кроветворения.

Фармакокинетика

Распределение

При в/в введении в течение 3 ч в дозе 135 мг/м^2 C_{max} составляет 2170 нг/мл, AUC – 7952 нг/ч/мл; при введении той же дозы в течение 24 ч – 195 нг/мл и 6300 нг/ч/мл соответственно. Величины C_{max} и AUC дозозависимы: при инфузии в течение 3 ч увеличение дозы до 175 мг/м^2 приводит к повышению этих параметров на 68% и 89%; в течение 24 ч – на 87% и 26% соответственно.

Связывание с белками плазмы составляет 88-98%. Средний V_d – 198-688 л/м^2. Время полураспределения из крови в ткани – 30 мин. Легко проникает в ткани организма, преимущественно в печень, селезенку, поджелудочную железу, желудок, кишечник, сердце, мышцы. При повторных инфузиях в организме не кумулирует.

Метаболизм

Метаболизируется в печени путем гидроксилирования с участием изоферментов цитохрома P_{450} CYP2D8 (с образованием метаболита 6-альфа-гидроксипаклитаксел) и CYP3CA4 (с образованием метаболитов 3-пара-гидроксипаклитаксел и 6-альфа,3-пара-дигидроксипаклитаксел).

Выведение

Выводится преимущественно с желчью – 90%. $T_{1/2}$ и общий клиренс вариабельны и зависят от дозы и длительности в/в введения: 13.1-52.7 ч и 12.2-23.8 л/ч/м^2, соответственно. После в/в инфузии (1-24 ч) общее выведение почками составляет 1.3-12.6% от дозы (15-275 мг/м^2), что указывает на наличие интенсивного внепочечного клиренса. Общий клиренс – 11-24 л/м^2.

Показания к применению:

— рак яичников (терапия первой линии в комбинации с препаратами платины и терапия второй линии при метастазах после стандартной терапии, не давшей положительного результата);

— рак молочной железы (в качестве терапии первой и второй линии, а также адъювантного лечения);

— немелкоклеточный рак легких (терапия первой линии больных, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии /в комбинации с цисплатином/);

— саркома Капоши у больных СПИД (терапия второй линии, после неэффективной терапии липосомальными антрациклинами).

Относится к болезням:

- Кома
- Липома
- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак яичников

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим препаратам, лекарственная форма которых включает полиоксиэтилированное касторовое масло;

— исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями;

— исходное (или зарегистрированное в процессе лечения) содержание нейтрофилов менее 1000/мкл при саркоме Капоши у больных СПИД;

— беременность;

— лактация (грудное вскармливание);

— детский возраст (безопасность и эффективность не установлены).

С *осторожностью* применяют у пациентов с угнетением костномозгового кроветворения (в т.ч. после химио- или лучевой терапии), печеночной недостаточностью, острых инфекционными заболеваниями (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелым течением ИБС, с инфарктом миокарда в анамнезе, при аритмии.

Способ применения и дозы:

Вводят в/в.

Паклитаксел можно применять как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Дозу и схему применения препарата подбирают индивидуально.

Для предупреждения тяжелых реакций повышенной чувствительности всем больным следует проводить премедикацию с использованием кортикостероидов, блокаторов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов. Рекомендуемая схема премедикации - 20 мг дексаметазона (или его эквивалента) внутрь приблизительно за 12 ч и 6 ч до введения

препарата Паклитаксел-Эбеве, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалента) в/в и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина в/в за 30-60 мин до введения препарата Паклитаксел-Эбеве.

Химиотерапия первой линии рака яичников

Рекомендуется комбинированная схема лечения паклитакселом и цисплатином. Паклитаксел вводят в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела в течение 3-часовой в/в инфузии или в дозе 135 мг/м^2 в течение 24-часовой в/в инфузии, после этого вводят цисплатин в дозе 75 мг/м^2. Интервалы между курсами - 3 недели.

Химиотерапия второй линии рака яичников

Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии. Интервалы между курсами - 3 недели.

Адъювантная химиотерапия рака молочной железы

Паклитаксел назначают после химиотерапии антрациклинами и циклофосфамидом. Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 в/в в течение 3 ч. 4 курса с интервалами между курсами - 3 недели.

Химиотерапия первой линии рака молочной железы

В случае комбинированного применения с доксорубицином (в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела), паклитаксел необходимо вводить через 24 ч после доксорубицина.

Рекомендованная доза паклитаксела - 220 мг/м^2 поверхности тела при введении путем 3-часовой в/в инфузии. Интервалы между курсами - 3 недели.

В случае *комбинированного применения с трастузумабом,* паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии с интервалом между курсами 3 недели. Паклитаксел можно вводить на следующий день после введения первой дозы трастузумаба или немедленно после введения последующих доз, если предшествующие дозы трастузумаба хорошо переносились.

Химиотерапия второй линии рака молочной железы

Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 175 мг/м^2 путем 3-часовой в/в инфузии. Интервалы между курсами - 3 недели.

Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легкого

Рекомендуется комбинированная схема лечения паклитакселом и цисплатином. Паклитаксел вводят в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела путем 3-часовой в/в инфузии, после этого вводят цисплатин в дозе 80 мг/м^2. Интервалы между курсами - 3 недели.

Химиотерапия саркомы Капоши на фоне СПИД

Паклитаксел рекомендуется вводить в дозе 100 мг/м^2 путем 3-часовых в/в инфузий. Интервалы между курсами - 2 недели.

Последующие дозы паклитаксела устанавливают индивидуально в зависимости от переносимости терапии. Следующую дозу паклитаксела можно вводить лишь после увеличения количества нейтрофилов до уровня ≥1500 клеток/мкл (≥1000 клеток/мкл в случае саркомы Капоши), а тромбоцитов - до уровня > 100000 клеток/мм3 (> 75000 клеток/мм^3 в случае саркомы Капоши). Больным, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мкл на протяжении 7 суток и более) или тяжелая периферическая невропатия, следующие дозы уменьшают на 20% (25% в случае саркомы Капоши).

В настоящее время недостаточно данных для выработки рекомендаций по коррекции доз для **пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести**. **Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени** не следует назначать паклитаксел.

Правила приготовления раствора для инфузий

При приготовлении, хранении и введении препарата Паклитаксел-Эбеве следует пользоваться оборудованием, которое не содержит 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).

Растворы для инфузий, приготовленные путем разведения Паклитаксела-Эбеве 0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы, являются физически и химически стабильными в течение 51 ч в случае хранения при температуре 25°C и 14 сут в случае хранения при температуре 5°C. С микробиологической точки зрения раствор для инфузий следует вводить сразу же после приготовления. Если раствор не используется сразу после приготовления,

время хранения не должно превышать 24 часа при температуре от 2° до 8°C, если только раствор не готовился в контролируемых асептических условиях.

Для снижения риска образования осадка раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после разведения и избегать чрезмерной тряски, вибраций и взбалтывания.

Инфузионная система должна быть тщательно промыта перед использованием. В процессе введения необходимо регулярно контролировать внешний вид раствора и при обнаружении осадка прекращать инфузию.

Побочное действие:

Частота и выраженность побочных эффектов носят дозозависимый характер.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто - > 10%, часто - от 1 до 10%, нечасто - от 0.1% до 1%, редко - от 0.01 до 0.1%, очень редко - менее 0.01%.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - миелосупрессия, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, кровотечение; редко - фебрильная нейтропения; очень редко - острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром.

Со стороны нервной системы: очень часто - нейротоксические эффекты (преимущественно периферическая невропатия), парестезии; редко - моторная невропатия (умеренно выраженная слабость дистальных мышц, трудность выполнения точных движений); очень редко - вегетативная невропатия (приводящая к паралитической непроходимости кишечника и ортостатической гипотензии), большие эпилептические припадки (grand mal), судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, спутанность сознания, атаксия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - брадикардия, снижение АД; нечасто - кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, AV-блокада, обморок, повышение АД, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов, тромбофлебит; очень редкие - фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, шок.

Со стороны органов чувств: очень редко - поражения зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома), потеря слуха, шум в ушах, головокружение.

Со стороны дыхательной системы: редко - одышка, плевральный выпот, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность, лучевой пневмонит у больных, одновременно проходящих курс лучевой терапии; очень редкие - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: очень частые - тошнота, рвота, диарея, воспаление слизистых оболочек; редко - панкреатит, перфорация кишечника, ишемический колит; очень редко - анорексия, запор, мезентериальный тромбоз, псевдомембранозный колит, эзофагит, асцит, нейтропенический колит, некроз печени, печеночная энцефалопатия (имеются единичные сообщения о летальном исходе).

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто - алопеция; часто - преходящее небольшие изменения ногтей и кожи (нарушение пигментации, обесцвечивание ногтевого ложа); редко - зуд кожных покровов, высыпания, эритема; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона (изъязвление слизистой оболочки полости рта, горла, глаз, половых органов, других участков кожи и слизистых оболочек), эпидермальный некролиз, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - артралгия, миалгия.

Со стороны иммунной системы: очень частые - инфекции (преимущественно мочевого тракта и верхних отделов дыхательных путей); нечасто - серьезные реакции гиперчувствительности, требующие принятия терапевтических мер (а именно, снижение АД, ангионевротический отек, респираторный дистресс-синдром, генерализованная крапивница, озноб, боль в спине, боль в груди, тахикардия, абдоминальная боль, боль в конечностях, выраженное потоотделение, повышение АД); редко - анафилатоидные реакции.

Со стороны лабораторных показателей: часто - увеличение активности печеночных трансаминаз, увеличение концентрации ЩФ, билирубина, креатинина в сыворотке крови.

Местные реакции: часто - боль, локализованный отек, эритема, индурация и пигментация кожи в месте инъекции; экстравазация может вызывать воспаление и некроз подкожной клетчатки.

Прочие: редко - астения, повышение температуры тела, дегидратация, общая слабость.

Передозировка:

Симптомы: угнетение функции костного мозга, периферическая невропатия, воспаление и изъязвление слизистых оболочек.

Лечение: симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Контролируемых исследований применения паклитаксела у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты паклитаксела. Поэтому при беременности не следует применять паклитаксел.

Не известно, выделяется ли паклитаксел с грудным молоком, поэтому во избежание токсического действия препарата на младенца, в период лечения следует прекратить грудное вскармливание

Пациентам во время лечения препаратом Паклитаксел-Эбеве и, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Цисплатин снижает общий клиренс паклитаксела на 20%, поэтому при комбинированной химиотерапии паклитаксел необходимо вводить до цисплатина. Более выраженная миелосупрессия наблюдается в случае, когда паклитаксел вводят после цисплатина. При комбинированной химиотерапии (паклитаксел и цисплатин) риск развития почечной недостаточности выше, чем при монотерапии цисплатином.

Одновременное назначение с циметидином, ранитидином, дексаметазоном или дифенгидрамином не влияет на связь паклитаксела с белками плазмы крови.

Поскольку элиминация доксорубицина и его активных метаболитов может снижаться при сокращении временного интервала между введениями паклитаксела и доксорубицина, паклитаксел необходимо вводить через 24 ч после доксорубицина.

Информация о потенциально возможном взаимодействии паклитаксела с ингибиторами и индукторами изоферментов системы цитохрома Р450 (в частности изофермента CYP3A4) ограничена, поэтому необходима осторожность при одновременном применении ингибиторов (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил) или индукторов (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) изоферментов системы цитохрома Р450.

Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. кетоконазол, циметидин, верапамил, диазепам, хинидин, циклоспорин) подавляют метаболизм паклитаксела. Однако известно, что при одновременном приеме кетоконазола и паклитаксела, элиминация последнего не замедляется, поэтому оба препарата можно применять без коррекции доз.

При одновременном применении паклитаксела и нелфинавира или ритонавира (но не индинавира) значительно снижается системный клиренс паклитаксела. Недостаточно информации о взаимодействии паклитаксела и других ингибиторов протеазы при одновременном применении.

Полиоксиэтилированное касторовое масло, входящее в состав паклитаксела, может вызвать экстракцию ди-(2-гексил)фталата (ДЭГП) из пластифицированных ПВХ-контейнеров, причем степень вымывания ДЭГП увеличивается при увеличении концентрации раствора и временем. Поэтому, при приготовлении, хранении и введении препарата Паклитаксел-Эбеве следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из ПВХ.

Особые указания и меры предосторожности:

Применение Паклитаксела-Эбеве должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Паклитаксел-Эбеве следует немедленно прекратить и начать симптоматическую терапию, причем повторное введение препарата проводить не следует.

Если Паклитаксел-Эбеве применяется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить Паклитаксел-Эбеве, а затем цисплатин.

При работе с Паклитакселом-Эбеве необходимо соблюдать осторожность (как при работе с другими цитотоксическими веществами), пользоваться перчатками и избегать его попадания на кожу или слизистые оболочки. При попадании на кожу ее следует тщательно промыть мылом и водой; при попадании в глаза - большим количеством воды.

Контроль лабораторных показателей

Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, АД, ЧСС и число дыханий

(особенно на протяжении первого часа инфузии).

Контроль ЭКГ следует проводить до начала терапии и регулярно во время лечения.

При развитии нарушений AV-проводимости во время проведения повторных введений необходимо проводить непрерывный мониторинг ЭКГ.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата Паклитаксел-Эбеве у детей не установлена. Применение в педиатрии противопоказано.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких как головная боль, головокружение, сонливость, в период лечения пациенты должны воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Меры предосторожности при работе и уничтожении неиспользованного препарата

При работе с препаратом Паклитаксел-Эбеве необходимо соблюдать осторожность. Разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Этим должен заниматься подготовленный персонал. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора паклитаксела на кожу и слизистые оболочки, в частности пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При вдыхании паров или распыленных растворов паклитаксела сообщалось о возникновении одышки, боли в груди, ощущении жжения в горле, тошноте.

При попадании паклитаксела на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды.

Препарат нельзя замораживать, поскольку при этом в нем может образовываться осадок. Такой осадок обычно растворяется при нагреве флакона до комнатной температуры (25°C). Если же раствор в ранее замороженном флаконе остается мутным или в нем присутствует нерастворимый осадок, препарат использовать нельзя и такой флакон должен быть уничтожен. Приготовленный раствор для инфузий не нуждается в защите от света.

Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления раствора для инфузий и введения Паклитаксел-Эбеве, следует уничтожать в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* назначают при печеночной недостаточности.

В настоящее время недостаточно данных для выработки рекомендаций по коррекции доз для **пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести**. **Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени** не следует назначать паклитаксел.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность препарата Паклитаксел-Эбеве у детей не установлена.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Paklitaksel-Ebeve