Пролейкин



Код АТХ:

- L03AC01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Алдеслейкин

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 п/к и в/в введения в виде аморфного порошка белого цвета.

	1 фл.
альдеслейкин*	18 млн.МЕ

Вспомогательные вещества: маннитол, натрия додецилсульфат, натрия фосфат моногидрат однозамещенный, натрия фосфат двузамещенный, азот.

Флаконы (1) - пачки картонные.

* - *непатентованное международное наименование, рекомендованное ВОЗ, в РФ принято написание международного наименования - алдеслейкин.*

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый, иммуномодулирующий препарат группы цитокинов.

Алдеслейкин представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, белок с молекулярной массой около 15600 дальтон, получаемый с помощью технологии рекомбинантной ДНК, с использованием штамма Escherichia coli, содержащего модифицированный ген человеческого интерлейкин-2.

Рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 имеет ряд структурных отличий от природного интерлейкина-2 (не гликозилирована, не имеет концевого аланина, в 125 аминокислотном положении цистеин замещен на серин), однако обладает одинаковой биологической активностью.

Стимулирует эндогенную иммунную защиту; активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, участвующие в механизмах распознавания и уничтожения опухолевых клеток.

Рекомбинантный интерлейкин-2 способствует продукции антител В-клетками, стимулирует клеточную секрецию вторичных цитокинов (γ-интерферон, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), стимулирует факторы комплемента, а также запускает механизмы высвобождения гормонов (АКТГ, кортизол).

Точный механизм алдеслейкин-опосредованной иммуностимуляции с противоопухолевым действием окончательно не выяснен.

Фармакокинетика

Всасывание и метаболизм

Абсолютная биодоступность составляет 35-47%.

87% алдеслейкина метаболизируется в почках до аминокислот (в клетках эпителия проксимальных извитых почечных канальцев).

Выведение

Кривая $T_{1/2}$ алдеслейкина в сыворотке крови при в/в струйном введении имеет биэкспоненциальный характер. $T_{1/2}$ α-фазы составляет 13 мин, $T_{1/2}$ β-фазы - 85 мин.

При п/к введении кинетические свойства препарата могут быть описаны при помощи однокамерной модели, при этом $T_{1/2}$ составляет 5.3 ч. Более длительное время полувыведения, по сравнению с в/в введением, объясняется продолжающейся абсорбцией препарата из подкожной клетчатки в месте введения в течение фазы элиминации из плазмы.

Препарат в основном выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, при этом большая часть дозы метаболизируется почками, в результате чего в моче не содержится биологически активный алдеслейкин. Вторичный путь выведения - рецептор-опосредованный захват клетками-мишенями. Активно этот процесс протекает при длительном курсе терапии. Между циклами, когда препарат не вводится, клиренс интерлейкина-2 восстанавливается до исходных значений. Определяемая величина клиренса у человека в результате кратковременного (в течение 15 мин) и продолжительного 24-часового в/в введения приблизительно соответствует скорости клубочковой фильтрации.

Показания к применению:

— метастатический почечно-клеточный рак;

— метастатическая меланома.

Относится к болезням:

- Меланома
- Рак

Противопоказания:

— статус пациентов по шкале ECOG* ≥2;

— статус пациентов по шкале ECOG* ≥1 и наличие метастазов более, чем в одном органе, а также срок менее 24 мес после первоначальной диагностики первичной опухоли;

— декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. в анамнезе (необходимо проведение стресс-теста);

— острые инфекционные заболевания, требующие проведения антибиотикотерапии;

— дыхательная недостаточность (PaO_2 < 60 мм рт.ст. в покое);

— наличие метастатических очагов в ЦНС или эпилептические припадки в анамнезе (за исключением пациентов с положительной динамикой в лечении метастатических очагов в головном мозге (негативные результаты компьютерной томографии; стабильный неврологический статус);

— беременность;

— период кормления грудью (безопасность не определена);

— детский возраст (безопасность и эффективность не определены);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

* - ECOG (Онкологическая Группа Восточного Содружества): 0 = нормальная активность больного; 1 = наличие у больного амбулаторных симптомов; 2 = больной проводит в постели менее 50% своего времени; 3 = больной проводит в постели более 50% своего времени.

С *осторожностью* следует назначать препарат при угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения <4000/мкл, тромбоцитопения <100000/мкл, анемия (гематокрит <30%), повышенном содержании билирубина и креатинина в сыворотке крови, аллотрансплантации органов в анамнезе, сопутствующей терапии кортикостероидами, аутоиммунных заболеваниях.

Способ применения и дозы:

Препарат предназначен для п/к и в/в введения.

Режим дозирования при п/к введении

При п/к введении назначают 18 млн.МЕ ежедневно в течение 5 дней, с последующим двухдневным перерывом. В течение последующих 3 недель - по 18 млн.МЕ в 1-й и 2-й день каждой недели и по 9 млн.МЕ в 3-й, 4-й и 5-й дни недели. После недельного перерыва, повторяют аналогичный 4-недельный цикл.

Режим дозирования при в/в введении

Терапия проводится в виде индукционных и поддерживающих циклов.

При *индукционном цикле терапии* назначают 18 млн.МЕ/м^2 в виде 24-часовой в/в инфузии в течение 5 дней, с последующим перерывом в 2-6 дней. В течение последующих 5 дней препарат вводится по аналогичной схеме с последующим 3-недельным перерывом. По окончании 3-недельного перерыва назначают второй индукционный цикл терапии.

Поддерживающие циклы (18 млн.МЕ/м^2 в виде 24-часовой в/в инфузии в течение 5 дней) с 4-недельными интервалами рекомендуется проводить пациентам с положительной динамикой или стабилизацией опухолевого процесса.

Коррекция режима дозирования при п/к и в/в введении

При непереносимости препарата следует уменьшить его дозу или прекратить лечение до исчезновения токсических явлений.

У **пациентов пожилого возраста** чаще развиваются побочные эффекты Пролейкина, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата данной категории пациентов.

У **детей** безопасность и эффективность применения Пролейкина окончательно не установлена.

Правила приготовления инфузионного раствора

Содержимое флакона растворяют в 1.2 мл воды для инъекций. Струю воды направляют по стенке флакона, чтобы избежать пенообразования. Аккуратно перемешивают содержимое, выполняя круговые движения флаконом, до полного растворения лиофилизата. Запрещается встряхивать флакон.

Полученный раствор представляет собой бесцветную прозрачную жидкость с pH 7.5 (в пределах от 7.2 до 7.8).

Для приготовления инфузионного раствора суточную дозу приготовленного раствора алдеслейкина следует развести в 500 мл 5% раствора декстрозы, содержащем 0.1% человеческого альбумина. Полученный раствор вводится инфузионно в течение 24 ч.

Добавление человеческого альбумина, который необходим для сохранения биологической активности препарата, к раствору декстрозы следует проводить до добавления в него раствора Пролейкина.

Перед введением восстановленный раствор должен быть доведен до комнатной температуры и визуально проверен на отсутствие механических включений и изменение цвета.

Приготовленный раствор не содержит консервантов и предназначен только для однократного применения. Любой неиспользованный раствор или вскрытый флакон должен быть утилизирован в соответствии с требованиями по обращению с биологически опасными препаратами.

При введении Пролейкина не следует использовать инфузионные системы со встроенными фильтрами.

Побочное действие:

Частота и тяжесть побочных реакций Пролейкина, зависят от дозировки и режима введения препарата. Необходимо отметить, что большинство побочных эффектов препарата обратимы и исчезают после 1-2 дневного перерыва.

Определение частоты перечисленных ниже побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (от <1/10 до ≥1/100), нечасто (от <1/100 до ≥1/1000), редко (от <1/1000 до ≥1/10000), крайне редко (<1/10000).

Частота	В/в инфузии	П/к инъекции
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
Очень часто	выраженное снижение АД, синусовая тахикардия	снижение АД, боль в области сердца (в т.ч. стенокардия)
Часто	аритмия, повышение АД, флебит	повышение АД, тахикардия
Нечасто	стенокардия напряжения, тромбозы, усиленное сердцебиение, преходящие изменения на ЭКГ, инфаркт миокарда, миокардит, кардиомиопатия	аритмия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения
Редко	гипокинез стенки желудочков, тромбоэмболия	сердечная недостаточность, флебит, тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии
Со стороны мочевыделительной системы		
Очень часто	олигурия, увеличение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови	-
Часто	гематурия	олигурия, увеличение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови
Нечасто	почечная недостаточность	гематурия, почечная недостаточность
Со стороны дыхательной системы		
Очень часто	одышка, кашель	одышка, кашель
Часто	отек легких, цианоз, гипоксия, инфекционные заболевания дыхательных путей, плеврит	-
Нечасто	носовые кровотечения	инфекционные заболевания дыхательных путей
Редко	респираторный дистресс-синдром	отек легких, выпот в плевральной полости
Со стороны пищеварительной системы		
Очень часто	тошнота, рвота, диарея, анорексия	тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит
Часто	дисфагия, диспепсия, запор, желудочно-кишечные кровотечения, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ	запор, желудочно-кишечные кровотечения, повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ и лактатдегидрогеназы
Нечасто	-	хейлит, гастрит, гипербилирубинемия
Редко	гастрит, холецистит, обострение болезни Крона	панкреатит, кишечная непроходимость
Со стороны нервной системы		
Очень часто	тревожность, спутанность сознания, сонливость, головокружение	головокружение
Часто	нарушение психического статуса, включая возбуждение, парестезии, синкопальные явления, депрессия, галлюцинации	нарушение психического статуса, включая раздражительность, тревожность, спутанность сознания, сонливость, центральные и периферические двигательные нарушения, парестезии, невропатии, бессонница
Нечасто	центральные и периферические моторные расстройства, паралич	возбуждение, судороги, галлюцинации
Редко	судороги, летаргия, кома, поражение корковых структур	-
Со стороны кожи и слизистых оболочек		
Очень часто	эритема/сыпь, зуд, шелушение кожи	эритема/сыпь
Часто	конъюнктивит, воспаление слизистых оболочек, алопеция, носовые корки	шелушение и зуд кожи, повышенное потоотделение

Нечасто	витилиго	алопеция, воспаление слизистых оболочек
Редко	-	конъюнктивит
Со стороны системы кроветворения		
В процессе терапии у большинства пациентов отмечается лимфоцитопения и эозинофилия, с последующим компенсаторным лимфоцитозом через 24-48 ч после лечения. Вышеуказанные изменения не считаются побочным действием и могут быть отнесены к проявлениям противоопухолевого механизма Пролейкина.		
Очень часто	анемия, тромбоцитопения	-
Часто	лейкопения, нарушения свертываемости крови	анемия, тромбоцитопения, лейкопения
Нечасто	кровотечения	кровотечения
Местные реакции		
Очень часто	-	эритема/сыпь, боль, воспаление в месте инъекции
Часто	-	уплотнение в месте инъекции
Редко	-	некроз в месте инъекции
Изменение лабораторных показателей		
Часто	гипергликемия, гипокальциемия, гиперкалиемия	гипергликемия
Нечасто	гипо- или гипертиреоидное состояние	гипо- или гипертиреоидное состояние, гипо- или гиперкальциемия, гиперкалиемия
Прочие		
Очень часто	увеличение массы тела, отеки, лихорадка, озноб, недомогание, слабость, головная боль	лихорадка, озноб, недомогание, головная боль, уменьшение массы тела
Часто	болевые ощущения, артралгия, миалгия, асцит	артралгия, избыточная масса тела, отеки, дегидратация, миалгия, гипотермия
Нечасто	-	миастения, реакции гиперчувствительности (включая отек Квинке), потеря вкуса
Редко	реакции гиперчувствительности, анафилаксия, сахарный диабет	анафилаксия

Нарушения сердечного ритма (наджелудочковая и желудочковая аритмия), стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, дыхательная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения или ишемия, почечная недостаточность, отеки и нарушения психического статуса могут быть связаны с синдромом повышенной сосудистой проницаемости.

На фоне одновременного приема с интерфероном-альфа редко возникают следующие нежелательные эффекты: серповидный IgA гломерулонефрит, окулобульбарная миастения гравис, воспалительный артрит, тиреоидит, буллезный пемфигоид, рабдомиолиз и синдром Стивенса-Джонсона.

Бактериальные инфекции или утяжеление их течения, включая септицемию, бактериальный эндокардит, септический тромбофлебит, перитонит и пневмонию, возникают чаще на фоне в/в введения.

Передозировка:

Симптомы: возможно усиление проявлений описанных побочных действий. Все нежелательные проявления обратимы после прекращения применения препарата.

Лечение: при сохранении клинических симптомов передозировки показана симптоматическая терапия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания не установлена, поэтому не следует назначать Пролейкин в данные периоды.

Мужчинам и женщинам репродуктивного возраста во время терапии Пролейкином и в течение 3-х месяцев после терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Одновременное назначение препаратов с нейротоксическим, гепатотоксическим, нефротоксическим, миелотоксическим или кардиотоксическим действием может приводить к усилению токсического действия

Пролейкина на данные органы и системы.

При одновременном применении ГКС возможно уменьшение активности Пролейкина.

Антигипертензивные препараты, включая бета-адреноблокаторы усиливают гипотензивное действие Пролейкина.

Применение рентгеноконтрастных средств по окончании курса терапии Пролейкином может привести к возобновлению токсических явлений, отмеченных в процессе применения препарата. Чаще подобные состояния наблюдаются в течение 2 недель после введения последней дозы препарата, однако возможность развития сохраняется в течение нескольких месяцев после окончания терапии.

У пациентов, получающих комбинированные режимы высоких доз Пролейкина и противоопухолевых препаратов (в частности дакарбазина, цисплатина, тамоксифена и интерферона альфа) отмечались реакции гиперчувствительности.

При совместном применении Пролейкина (в виде в/в инфузии) и интерферона альфа возможно увеличение риска развития тяжелого рабдомиолиза и повреждения миокарда, включая инфаркт миокарда, миокардит и желудочковую гипокинезию.

При совместном применении Пролейкина и интерферона альфа возможно обострение или проявление аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Фармацевтическое взаимодействие

Нарушение процедуры приготовления раствора и его разведения может привести к уменьшению биологической активности препарата и/или образованию биологически неактивного протеина. В процессе приготовления раствора следует избегать применения бактериостатической воды для инъекций или 0.9% раствора натрия хлорида (данные растворы способствуют агрегации субстанции).

Не следует смешивать Пролейкин с другими лекарственными веществами.

Особые указания и меры предосторожности:

Терапия Пролейкином должна проводиться только под контролем врача соответствующей квалификации, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

При в/в применении препарата рекомендуется госпитализация пациента в специализированный стационар, имеющий отделение интенсивной терапии, с целью текущего контроля клинических и лабораторных показателей. П/к введение препарата может осуществляться квалифицированным медицинским персоналом в амбулаторных условиях.

При появлении серьезных сопутствующих реакций необходимо изменить режим дозирования. Необходимо отметить, что тяжелые или угрожающие жизни побочные реакции, как правило, но не во всех случаях, исчезают после 1-2-дневного перерыва терапии Пролейкином. Решение о возобновлении терапии препаратом принимается с учетом тяжести и характера возникших токсических реакций.

Применение Пролейкина сопровождается обратимым повышением активности печеночных трансаминаз, увеличением содержания билирубина, мочевины и креатинина в сыворотке крови. Поэтому следует тщательно контролировать состояние пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Пролейкин оказывает влияние на почечный и печеночный метаболизм, а также на экскрецию сопутствующих лекарственных средств. Необходимо соблюдать осторожность при назначении других лекарственных препаратов, способных оказывать нефро- или гепатотоксическое действие.

Одним из проявлений неблагоприятного действия препарата является синдром повышенной сосудистой проницаемости, характеризующийся снижением сосудистого тонуса, выходом белков плазмы и жидкости во внесосудистое пространство. Следует учитывать, что частота возникновения и тяжесть течения данного осложнения выше при в/в введении препарата по сравнению с п/к инъекциями.

Синдром повышенной сосудистой проницаемости сопровождается снижением АД и снижением перфузии органов. Имеется сообщение о летальном исходе. Синдром повышенной сосудистой проницаемости может развиваться в ближайшие часы после начала терапии Пролейкином. При этом у некоторых пациентов возможно разрешение артериальной гипотензии без соответствующего лечения. При прочих условиях показано в/в введение инфузионных растворов, альбумина, а в некоторых случаях - терапия вазопрессорами (допамин) в низких дозах. При неэффективности лечения следует приостановить терапию Пролейкином.

Перед началом инфузионной терапии следует оценить возможность увеличения объема внутрисосудистой жидкости в связи с риском развития вторичного отека легких на фоне повышенной проницаемости капилляров.

Необходим регулярный контроль водного баланса и электролитного состава крови каждого пациента, поскольку применение Пролейкина может быть причиной развития почечной недостаточности с явлениями олигурии.

Пролейкин стимулирует секреторные процессы в серозных оболочках, способствуя увеличению объема выпота в серозных полостях. В связи с этим перед началом терапии Пролейкином необходимо принять меры по профилактике состояний, сопровождающихся увеличением количества выпота в серозных полостях, особенно той локализации, увеличение объема выпота в которых может привести к недостаточности жизненно-важных органов (например, выпот в полость перикарда).

Оценка функционального состояния легких проводится в обязательном порядке у пациентов с возникшими хрипами или высокой частотой дыхания, а также с жалобами на одышку. Купирование симптомов дыхательной недостаточности может потребовать применения методов респираторной поддержки с интубацией трахеи. Подобные случаи отмечены только у пациентов на фоне в/в введения препарата.

В процессе терапии Пролейкином у пациентов могут наблюдаться отклонения в психическом статусе, проявляющиеся раздражительностью, спутанностью сознания или депрессией. Указанные изменения носят обратимый характер, однако могут сохраняться на протяжении нескольких дней после отмены препарата. Пролейкин способен изменять реакцию пациента на психотропные лекарственные препараты.

При развитии летаргического состояния или сонливости следует прекратить применение Пролейкина, поскольку продолжение терапии может спровоцировать развитие глубокой комы.

Пролейкин может усиливать выраженность клинических симптомов у пациентов с диагностированным или нелеченным метастатическим процессом в ЦНС. Поэтому перед началом терапии Пролейкином всем пациентам рекомендуется провести полноценное диагностическое исследование с целью выявления метастазов в ЦНС и назначения адекватного лечения.

Пролейкин утяжеляет течение аутоиммунных заболеваний, приводя к возникновению осложнений, опасных для жизни. Поскольку не у всех пациентов с ассоциированным с интерлейкином-2 аутоиммунным феноменом были отмечены признаки предшествующих аутоиммунных расстройств, следует тщательно контролировать функцию щитовидной железы или других потенциально опасных в плане развития аутоиммунных заболеваний органов. У ряда пациентов с болезнью Крона отмечено обострение процесса на фоне применения Пролейкина, потребовавшее хирургического вмешательства.

Следует учитывать. что терапию Пролейкином следует отложить до полного излечения существующих бактериальных инфекций. Токсические явления на фоне применения Пролейкина могут быть спровоцированы существующим инфекционным процессом.

Применение Пролейкина может привести к распространению или утяжелению бактериального инфекционного процесса, включая септицемию, бактериальный эндокардит, септический тромбофлебит, перитонит, пневмонию.

Подобные осложнения чаще возникают на фоне в/в введения препарата. Микроорганизмами, вызывающими инфекционные осложнения, в большинстве случаев являются Staphylococcus aureus или Staphylococcus epidermidis и лишь в некоторых случаях Escherichia coli.

Применение Пролейкина может вызывать развитие анемии и тромбоцитопении. В связи с этим необходимо проводить периодический контроль гематологических показателей у всех пациентов, получающих препарат.

В дополнение к рутинным тестам пациентам с почечноклеточным раком перед началом терапии Пролейкином и затем с определенной периодичностью рекомендуется проводить следующие исследования: стандартное гематологическое исследование (включая дифференциальный подсчет числа форменных элементов крови); биохимическое исследование крови (включая анализ электролитного состава, почечные и печеночные функциональные тесты); рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

В качестве дополнения к комплексу обследования пациента перед началом терапии рекомендуется снять электрокардиограмму (ЭКГ) и провести стресс-тест (по показаниям), оценить физическое состояние больного, жизненные показатели, объективно оценить состояние коронарных сосудов, а также провести функциональные легочные тесты с определением газового состава артериальной крови для курящих пациентов или имеющих в анамнезе респираторные заболевания.

П/к введение препарата часто сопровождается реакциями в месте инъекций, вплоть до развития некрозов. Данный эффект может быть уменьшен при смене места инъекций.

Влияние на способность к управлению механизмами и вождению автотранспорта

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. вождение автотранспортных средств и работы с машинами и механизмами).

При нарушениях функции почек

Применение Пролейкина сопровождается увеличением содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови. Поэтому следует тщательно контролировать состояние пациентов с почечной недостаточностью.

При нарушениях функции печени

Применение Пролейкина сопровождается обратимым повышением активности печеночных трансаминаз, увеличением содержания билирубина, в сыворотке крови. Поэтому следует тщательно контролировать состояние пациентов с печеночной недостаточностью.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** чаще развиваются побочные эффекты Пролейкина, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата данной категории пациентов.

Применение в детском возрасте

У **детей** безопасность и эффективность применения Пролейкина окончательно не установлена.

Условия хранения:

Список А. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать! Срок годности - 24 мес.

Приготовленный раствор устойчив в течение 48 ч при хранении в холодильной камере и при комнатной температуре (от 2° до 30°С).

В связи с тем, что препарат не содержит консервантов, раствор рекомендуется использовать непосредственно после приготовления.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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