Таксол



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Паклитаксел

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, вязкий раствор.

	1 мл	**1 фл.**
паклитаксел	6 мг	30 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилрицинолеат (кремофор®EL), этанол, азот.

5 мл - флаконы объемом 5 мл (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, вязкий раствор.

	1 мл	**1 фл.**
паклитаксел	6 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилрицинолеат (кремофор®EL), этанол, азот.

16.7 мл - флаконы объемом 20 мл (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, получаемый биосинтетическим путем. Механизм действия связан со способностью стимулировать "сборку" микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру за счет подавления деполимеризации и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки.

Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений или "связок" микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звезд микротрубочек во время митоза.

Вызывает дозозависимое подавление костномозгового кроветворения.

В экспериментальных исследованиях показано, что паклитаксел обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

Фармакокинетика

Фармакокинетику паклитаксела изучали после в/в инфузии препарата в дозах 135 мг/м^2 и 175 мг/м^2 в течение 3 и 24 ч.

Распределение

После в/в введения концентрация паклитаксела в плазме крови уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой.

Средний V_d составляет от 198 до 688 л/м^2.

Фармакокинетика паклитаксела с повышением дозы приобретает нелинейный характер. При увеличении дозы препарата на 30% (от 135 мг/м^2 до 175 мг/м^2) значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ увеличивались на 75% и 81% соответственно.

При повторных курсах терапии не было получено указаний на кумуляцию паклитаксела.

Связывание с белками составляет в среднем 89%.

Метаболизм

В исследованиях in vitro было показано, что паклитаксел метаболизируется в печени с участием изофермента CYP2C8 с образованием метаболита 6-альфа-гидроксипаклитаксел и с участием изофермента CYP3A4 с образованием метаболитов 3-пара-гидроксипаклитаксел и 6-альфа, 3-пара-дигидроксипаклитаксел.

Выведение

$T_{1/2}$ и общий клиренс паклитаксела вариабельны, зависят от дозы и длительности введения и составляют 13-52.7 ч и 12.2-23.8 л/ч/м^2 соответственно

От 1.3% до 12,6 % введенной дозы (15-275 мг/м^2 в виде 1-, 6- или 24-часовой инфузии) препарата выделяется с мочой в неизмененном виде, что указывает на наличие интенсивного внепочечного клиренса.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Влияние нарушения функции почек на метаболизм паклитаксела не исследовалось.

Диализ не оказывает влияния на скорость выведения препарата из организма.

Показания к применению:

Рак яичников:

— терапия 1 линии в комбинации с цисплатином у больных с распространенным метастатическим процессом или остаточной опухолью (более 1 см) после проведения исходной лапаротомии;

— терапия 2 линии у больных с распространенным метастатическим раком яичников после стандартной терапии, не приведшей к положительному результату.

Рак молочной железы:

— адъювантная терапия у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения;

— терапия 1 линии метастатического рака и при прогрессировании заболевания после адъювантной терапии с применением препаратов антрациклинового ряда;

— терапия 2 линии при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии с применением противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения;

— адъювантная терапия для лечения пациентов после терапии препаратами антрациклинового ряда и циклофосфамидом;

— терапия 1 линии метастатического рака молочной железы в комбинации с трастузумабом у пациенток с уровнем 3+ экспрессии HER-2 по данным иммуногистохимического исследования и при наличии противопоказаний к терапии препаратами антрациклинового ряда.

Немелкоклеточный рак легкого:

— в качестве терапии 1 линии в комбинации с цисплатином или для монотерапии немелкоклеточного рака легкого у больных, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии.

Саркома Капоши у больных СПИД:

— в качестве терапии 2 линии.

Относится к болезням:

- Кома
- Опухоли
- Рак
- Рак легких

Противопоказания:

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

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

— сопутствующие, серьезные, неконтролируемые инфекции у больных саркомой Капоши;

— беременность;

— лактация (грудное вскармливание);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к полиоксиэтилированному касторовому маслу).

С *осторожностью* следует применять препарат при тромбоцитопении (менее 100 000/мкл), печеночной недостаточности, острых инфекционных заболеваниях (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелом течении ИБС, при инфаркте миокарда (в анамнезе), при аритмии.

Способ применения и дозы:

Для предупреждения тяжелых реакций повышенной чувствительности до введения препарата Таксол следует провести премедикацию с применением ГКС, блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов и блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов. Например, дексаметазон (или его эквивалент) в дозе 20 мг внутрь приблизительно за 12 ч и 6 ч до введения препарата Таксол или дексаметазон в дозе 20 мг в/в примерно за 30-60 мин до введения препарата Таксол, дифенгидрамин (или эквивалент) в дозе 50 мг в/в и циметидин в дозе 300 мг или ранитидин в дозе 50 мг в/в за 30-60 мин до введения препарата Таксол.

Рак яичников

Терапия 1 линии: рекомендуемая доза препарата Таксол составляет 175 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч или 135 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 24 ч с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2; интервал между курсами лечения должен составлять 3 недели.

Терапия 2 линии: в режиме монотерапии доза препарата Таксол составляет 175 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч каждые 3 недели.

Рак молочной железы

Адъювантная терапия проводится после стандартной комбинированной терапии. Доза препарата Таксол составляет 175 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч. Всего рекомендуется проведение 4 курсов терапии с интервалом 3 недели.

Терапия 1 линии

В режиме монотерапии: доза препарата Таксол составляет 175 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч каждые 3 недели.

В режиме комбинированной терапии:

- В комбинации с трастузумабом, рекомендованная доза Таксола составляет 175 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч каждые 3 недели. Начинать применение Таксола можно на следующий день, после введения первой дозы трастузумаба или, при хорошей переносимости, в день применения трастузумаба.

- В комбинации с доксорубицином (50 мг/м) Таксол назначают в дозе 220 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч каждые 3 недели. Начинать применение Таксола следует через 24 часа после применения доксорубицина.

Терапия 2 линии

Для лечения больных с диссеминированным заболеванием после комбинированной химиотерапии, не давшей положительного результата -175 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч каждые 3 недели.

Немелкоклеточный рак легких

- в режиме комбинированной терапии рекомендуемая доза препарата Таксол составляет 175 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч или 135 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 24 ч с последующим введением цисплатина, интервал между курсами составляет 3 недели;

- в режиме монотерапии рекомендуемая доза препарата Таксол составляет от 175 мг/м^2 до 225 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч каждые 3 недели.

Саркома Капоши у больных СПИД

При *терапии 2 линии* рекомендуемая доза препарата Таксол составляет 135 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 3 ч каждые 3 недели или 100 мг/м^2 в/в капельно в течение 3 ч каждые 2 недели.

В зависимости от иммуносупрессии, наблюдаемой у больных с развивающейся формой СПИД, рекомендуется:

1. уменьшить дозу дексаметазона для приема внутрь (одного из трех компонентов премедикации) до 10 мг;

2. вводить Таксол только при содержании нейтрофилов не менее 1000/мкл;

3. больным с тяжелой нейтропенией (менее 500/мкл в течение недели или более) при последующих курсах уменьшить дозу препарата Таксол на 20%;

4. по клиническим показаниям одновременно применять Г-КСФ.

Правила приготовления раствора для инфузий

Перед введением концентрат разбавляют до концентрации 0.3-1.2 мг/мл 0.9% раствором натрия хлорида, 5% раствором декстрозы, 5% раствором декстрозы в 0.9% растворе натрия хлорида или 5% раствором декстрозы в растворе Рингера.

Таксол следует вводить через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0.22 мкм.

Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя, причем после фильтрования опалесценция раствора сохраняется.

При приготовлении, хранении и введении препарата Таксол следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из поливинилхлорида.

Побочное действие:

При применении комбинации препарата Таксол с препаратами платины не было отмечено каких-либо существенных в клиническом отношении изменений профиля безопасности препарата, по сравнению с его использованием в виде монотерапии.

У больных саркомой Капоши, развившейся на фоне СПИД, чаще возникают и тяжелее протекают угнетение кроветворения, инфекции (включая оппортунистические инфекции) и фебрильная нейтропения. У этих пациентов требуется снижение дозы препарата и поддерживающая терапия.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), иногда (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

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

Нейтропения (90%), зависящая в меньшей степени от дозы препарата и в большей - от продолжительности инфузии; выраженная нейтропения (менее 500/мкл) чаще наблюдается при 24-часовых инфузиях, чем при 3-часовых примерно у половины пациентов, при этом у 1/3 она сопровождается повышением температуры; развитие инфекционных осложнений (30%); у 1% больных с диагнозами сепсис, пневмония, перитонит зарегистрирован летальный исход.

Тромбоцитопения (20%) с содержанием тромбоцитов менее 100 000/мкл; выраженная тромбоцитопения с минимальным содержанием тромбоцитов ниже 50 000/мкл (7%); анемия (78%); тяжелая анемия с гемоглобином менее 8 г/дл (16%).

Частота и тяжесть анемии зависели от исходного содержания гемоглобина и не зависели от дозы и режима введения препарата Таксол.

Аллергические реакции: очень часто - незначительные проявления, в основном в виде ощущения жара ("приливов"), кожной сыпи; иногда - выраженные реакции повышенной чувствительности (снижение АД, ангионевротический отек, тахикардия, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница), боли в спине, озноб; редко - анафилактические реакции (в т. ч. с летальным исходом); очень редко - анафилактический шок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - изменения на ЭКГ, снижение АД; часто - брадикардия; иногда - кардиомиопатия, асимптоматическая желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, AV - блокада и обморок, инфаркт миокарда, повышение АД, тромбоз, тромбофлефит; очень редко - мерцание предсердий, суправентрикулярная тахикардия, шок.

Со стороны дыхательной системы: редко - одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии; очень редко - кашель. Отмечено более частое развитие лучевого пневмонита у больных, одновременно проходящих курс лучевой терапии.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - периферическая сенсорная невропатия; редко - двигательная невропатия (слабость конечностей); очень редко - вегетативная невропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией, припадки типа grand mal, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

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

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, мукозит; часто - значительное повышение уровня АСТ, ЩФ; иногда - значительное повышение уровня билирубина; редко - кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит; очень редко - тромбоз брыжеечной артерии, псевдомембранозный колит, эзофагит, запор, асцит, гепатонекроз с летальным исходом, печеночная энцефалопатия с летальным исходом.

Со стороны мочевыделительной системы: у больных с саркомой Капоши и СПИД описаны случаи нарушения функции почек с обратимыми повышениями уровня сывороточного креатинина.

Дерматологические реакции: очень часто - алопеция; редко - зуд, сыпь, эритема, фиброз, очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, экссудативная многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Местные реакции: часто - болевые ощущения, отек, эритема, индурация и пигментация кожи в месте инъекции, редко - флебит, шелушение кожи; экстравазация может вызывать воспаление и некроз подкожной клетчатки.

Прочие: анорексия, спутанность сознания, астения и общее недомогание.

Передозировка:

Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая невропатия, мукозиты.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфический антидот паклитаксела неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Таксол противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Больным детородного возраста во время лечения Таксолом и, по крайней мере, в течение 3 месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Цисплатин снижает общий клиренс паклитаксела на 33% (при этом более выраженная миелосупрессия наблюдается в случае, когда паклитаксел вводят после цисплатина).

При применении Таксола в комбинации с доксорубицином возможно повышение концентрации доксорубицина (и его активного метаболита доксорубицинола) в плазме крови. При введении препарата Таксол (инфузия в течение 24 ч) перед введением доксорубицина (инфузия в течение 48 ч) наблюдались более выраженная нейтропения и случаи стоматита. Однако при струйном введении доксорубицина и введении препарата Таксол в течение 3 ч каких-либо изменений характера токсических эффектов, связанных с последовательностью введения препаратов не отмечалось.

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

Метаболизм паклитаксела катализируется изоферментами CYP2C8 и CYP3A4, в связи с чем требуется осторожность при применении Таксола на фоне лечения субстратами, индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил) изоферментов CYP2C8 и CYP3A4.

In vitro ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. кетоконазол, верапамил, диазепам, хинидин, циклоспорин) в концентрациях, превышающих при применении в терапевтических дозах in vivo , а также тестостерон, 17α-этинилэстрадиол, ретиноевая кислота и кверцетин подавляют метаболизм паклитаксела.

Макрогола глицерилрицинолеат, входящий в состав препарата Таксол, может вызывать экстракцию ДЭГП [ди-(2-этилгексил)фталата] из пластифицированных поливинилхлоридных контейнеров, причем степень вымывания ДЭГП увеличивается при увеличении концентрации раствора и со временем.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение Таксолом должен проводить врач, имеющий опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

При применении Таксола в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить Таксол, а затем цисплатин.

Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, АД, ЧСС и число дыханий (особенно на протяжении первого часа инфузии), ЭКГ-контроль (и до начала лечения).

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности вливание препарата Таксол следует немедленно прекратить и начать симптоматическое лечение, причем вводить препарат повторно не следует.

В случаях развития нарушений AV-проводимости, при повторных введениях необходимо проводить непрерывный кардиомониторинг.

Таксол является цитотоксическим веществом, при работе с которым необходимо соблюдать осторожность, пользоваться перчатками и избегать его попадания на кожу или слизистые оболочки, которые в таких случаях необходимо тщательно промыть мылом и водой, либо (глаза) большим количеством воды.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациенты должны воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Таксол у детей не установлены.

При нарушениях функции почек

Изменения метаболизма паклитаксела при нарушениях функции почек при трехчасовом вливании формально не исследовалось.

При нарушениях функции печени

Изменения метаболизма паклитаксела при нарушениях функции печени при трехчасовом вливании формально не исследовалось.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность применения препарата Таксол у детей не установлены.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15° до 30°С.

При хранении невскрытых флаконов в холодильнике препарат может выпасть в осадок, который вновь растворяется при согревании флакона до комнатной температуры при незначительном помешивании (или без него). Качество препарата при этом не ухудшается. Если препарат во флаконе остается мутным или наблюдается нерастворимый осадок, препарат следует выбросить. Замораживание не влияет на качество препарата.

Разбавленные растворы стабильны в течение 27 ч при хранении при температуре не выше 25°С и комнатном освещении (с учетом времени инфузии).

Растворы, полученные при разведении препарата 5% раствором декстрозы, стабильны в течение 7 дней; растворы, полученные разведением 0.9% раствором натрия хлорида, стабильны в течение 14 дней при хранении при температуре от 5° до 25°C.

Разбавленные растворы не следует хранить в холодильнике.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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