Таутакс



Код АТХ:

- L01CD02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Доцетаксел

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, светло-желтого цвета.

	1 мл
доцетаксел безводный	20 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80, лимонная кислота безводная (10% р-р в безводном этаноле), этанол безводный.

1 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

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

	1 мл	**1 фл.**
доцетаксел безводный	20 мг	80 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80, лимонная кислота безводная (10% р-р в безводном этаноле), этанол безводный.

4 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат растительного происхождения из группы таксоидов. Накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках.

Кроме того, доцетаксел проявляет активность в отношении некоторых клеток, продуцирующих в избыточном количестве Р-гликопротеин, который кодируется геном множественной устойчивости.

In vivo доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека.

Фармакокинетика

Кинетика доцетаксела дозозависима и соответствует трехфазной фармакокинетической модели.

Распределение

Доцетаксел более чем на 95% связывается с белками плазмы. Концентрация доцетаксела в опухолевых клетках достигает высоких значений.

Метаболизм и выведение

Доцетаксел метаболизируется в печени.

75% препарата выводится с желчью, с мочой выделяется не более 10%. $T_{1/2}$ в конечной фазе составляет 11.1-18.5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Клиренс доцетаксела зависит от поверхности тела, функции печени и концентрации плазменных белков. Последовательность введения препаратов во время полихимиотерапии может изменить клиренс доцетаксела.

При печеночной недостаточности клиренс доцетаксела уменьшается приблизительно на 30%.

Показания к применению:

— местно-распространенный или метастатический рак молочной железы (в качестве терапии 1-й линии - в комбинации с доксорубицином, в качестве терапии 2-й линии - в монотерапии или в комбинации с капецитабином);

— неоперабельный, местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легких (в качестве терапии 1-й линии - в комбинации с цисплатином или карбоплатином, в качестве терапии 2-й линии - в монотерапии);

— метастатический рак яичников (терапия 2-й линии);

— метастатический плоскоклеточный рак мягких тканей головы и шеи (терапия 2-й линии).

Относится к болезням:

- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак яичников

Противопоказания:

— исходное число нейтрофилов <1500/мкл;

— выраженные нарушения функции печени;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к доцетакселу или другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем больным до введения препарата Таутакс необходимо провести премедикацию ГКС, например дексаметазоном в дозе 16 мг/сут (по 8 мг 2 раза/сут) внутрь, в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения Таутакса.

Таутакс вводится в виде одночасовой в/в инфузии.

При *раке молочной железы* Таутакс вводят в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 недели при монотерапии. В комбинации с

доксорубицином (50 мг/м^2) или капецитабином (1250 мг/м^2 внутрь 2 раза/сут в течение 2 недель с последующим недельным перерывом) Таутакс вводят в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 недели.

При *немелкоклеточном раке легкого* Таутакс вводят в дозе 75 мг/м^2 при монотерапии и 75 мг/м^2 в комбинации с препаратами платины каждые 3 недели.

При *метастатическом раке яичников* Таутакс вводят в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 недели.

При *метастатическом плоскоклеточном раке мягких тканей головы и шеи* Таутакс вводят в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 недели.

Коррекция дозы

Таутакс вводится при количестве нейтрофилов ≥1500/мкл. При снижении числа нейтрофилов <500/мкл, которое наблюдалось более 1 недели, при развитии фебрильной нейтропении, развитии выраженных кожных реакций или выраженной периферической невропатии дозу препарата для следующих введений следует снизить со 100 до 75 мг/м^2 и/или с 75 до 60 мг/м^2. Если подобные осложнения возникают и при применении Таутакса в дозе 60 мг/м^2, лечение следует прекратить.

При комбинированном применении Таутакса и капецитабина при первом появлении токсичности 2 степени, которая сохраняется до начала следующего цикла терапии, лечение должно быть отложено до снижения токсичности до 0-1 степени, при этом во время следующего цикла лечения вводится 100% первоначальной дозы Таутакса.

У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени или первым развитием токсичности 3 степени в любое время цикла терапии лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени, затем лечение Таутаксом возобновляется в дозе 55 мг/м^2.

При любых последующих проявлениях токсичности или появлении любых видов токсичности 4 степени введение Таутакса должно быть прекращено.

В отношении коррекции дозы капецитабина при его сочетании с Таутаксом необходимо следовать инструкции по применению капецитабина.

При применении Таутакса в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином у пациентов, у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле лечения снижалось до <25 000/мкл, или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с серьезными проявлениями негематологической токсичности, доза Таутакса в следующем цикле должна быть снижена до 65 мг/м^2. При коррекции дозы цисплатина необходимо следовать инструкции по применению цисплатина.

В качестве альтернативы у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения или тяжелая инфекция в течение последнего из проведенных циклов, возможно использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для поддержания необходимой с клинической точки зрения интенсивности режима дозирования.

Для **пациентов с нарушениями функции печени** при уровне АЛТ и/или АСТ, превышающем более чем в 1.5 раза верхнюю границу нормы (ВГН), или уровне ЩФ, превышающем более чем в 2.5 раза ВГН, рекомендуемая доза составляет 75 мг/м^2. У больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3.5 ВГН) в сочетании с повышением уровня ЩФ (>6 ВГН) применять Таутакс не рекомендуется.

С учетом анализа фармакокинетических данных какие-либо специальные рекомендации по применению Таутакса у **пожилых пациентов** отсутствуют.

Приготовление раствора для инфузий

Необходимый объем концентрата в соответствии с требуемой дозой вводится во флакон, содержащий 250 мл 5% раствора декстрозы или 0.9% раствора натрия хлорида. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то следует использовать больший объем жидкости для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0.74 мг/мл.

Полученный раствор необходимо осторожно перемешать и использовать в течение 4 ч при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.

Раствор Таутакса для инфузий необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка раствор следует уничтожить.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: часто - обратимая нейтропения, в ряде случаев сопровождающаяся лихорадкой. Число нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем в течение 7 дней (у пациентов, получавших ранее химиотерапию, этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (<500/мкл) составляет 7 дней. Возможно развитие тромбоцитопении и анемии.

Аллергические реакции: умеренно выраженные реакции повышенной чувствительности обычно возникают в течение нескольких минут после начала инфузии (приливы, сыпь, зуд, чувство стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка или озноб); возможно развитие тяжелых реакций (артериальная гипотензия и/или бронхоспазм, генерализованная сыпь и эритема), которые исчезали после прекращения инфузии и назначения адекватной терапии; в отдельных случаях - буллезная сыпь (синдром Лайелла или синдром Стивенса-Джонсона).

Дерматологические реакции: алопеция, легкие и умеренно выраженные кожные реакции; редко - выраженные реакции (сыпь, сопровождающаяся зудом, или ограниченная эритема кожи ладоней и стоп с отеком и последующей десквамацией), гипо- или гиперпигментация ногтей, онихолиз.

Со стороны водного обмена: периферические отеки, плевральный или перикардиальный выпот, асцит, увеличение массы тела. Периферические отеки обычно появляются на нижних конечностях, а затем могут стать генерализованными, приводя к увеличению массы тела на 3 кг и более. Частота и выраженность задержки жидкости увеличиваются при повторном введении препарата; средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818.9 мг/м^2 и 489.7 мг/м^2 - без проведения премедикации. Однако в некоторых случаях отеки возникали во время первых курсов терапии. Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами олигурии или артериальной гипотензии. В отдельных случаях сообщалось о развитии дегидратации и отека легких.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, анорексия, запор, стоматит, нарушение вкуса, эзофагит, боли в эпигастрии, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ и уровня билирубина в сыворотке крови; редко - желудочно-кишечные кровотечения; в единичных случаях - кишечная непроходимость.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: периферическая невропатия (в виде легко или слабо выраженных парестезий, гиперестезий, дизестезии, болей, включая чувство жжения), слабость (эти изменения проходят самостоятельно в течение 3 мес); в отдельных случаях - судороги и преходящая потеря сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия, мерцательная аритмия), нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, артериальная гипо- или гипертензия; в отдельных случаях - венозная тромбоэмболия, инфаркт миокарда.

Со стороны органа зрения: редко - развитие слезотечения в сочетании с конъюнктивитом (или без него), преходящие визуальные расстройства (вспышки света в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые исчезали после прекращения инфузии; в единичных случаях - у пациентов, получающих одновременно другие противоопухолевые препараты, возможно развитие окклюзии слезного канала, приводящей к чрезмерному слезотечению.

Местные реакции: гиперпигментация, воспаление, покраснение, сухость кожи, флебит, кровоизлияние, отек вен.

Прочие: артралгия, миалгия, астения, мышечная слабость, одышка, генерализованные или локальные боли, включая боли в грудной клетке, не связанные с заболеваниями сердца или легких, сепсис; в единичных случаях - острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, легочный фиброз и усиление реакции на облучение.

При применении Таутакса в комбинации с капецитабином наблюдалось более частое развитие побочных реакций со стороны пищеварительной системы, ладонно-подошвенного синдрома, дегидратации, слезотечения, артралгии, тяжелых тромбоцитопений и анемии, гипербилирубинемии, но более редкое развитие тяжелой нейтропении, алопеции, нарушений со стороны ногтей, астении, миалгии, отеков нижних конечностей.

Передозировка:

Симптомы: подавление функции костного мозга, периферическая невропатия, воспаление слизистых оболочек.

Лечение: специфического антидота нет. В случае передозировки больного следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Назначают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. При необходимости проводят симптоматическую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

Пациенты детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время применения препарата и как минимум в течение 3 мес после его отмены.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования in vitro показали, что биотрансформация препарата может измениться при одновременном применении веществ, индуцирующих, ингибирующих или метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (циклоспорин, терфенадин,

кетоконазол, эритромицин, тролеандомицин). В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении с подобными препаратами, учитывая возможность взаимодействия.

In vitro лекарственные средства, характеризующиеся высоким связыванием с белками, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилат, сульфаметоксазол, натрия вальпроат, не влияли на связывание доцетаксела с белками.

Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина.

Фармакокинетическое взаимодействие

При использовании доцетаксела в комбинации с доксорубицином клиренс доцетаксела увеличивался при сохранении его эффективности.

При этом клиренс доксорубицина и уровень доксорубицинола (метаболита доксорубицина) в плазме не изменялся.

Клиренс доцетаксела в комбинации с цисплатином или карбоплатином был подобным таковому, наблюдаемому при монотерапии доцетакселом.

Фармакокинетический профиль цисплатина при его введении сразу же после в/в инфузии доцетаксела был подобен таковому, наблюдаемому при введении одного цисплатина.

Не выявлено влияния доцетаксела на фармакокинетику (C_{max}, AUC) главного метаболита капецитабина (5DFUR) и влияния капецитабина на фармакокинетику (C_{max}, AUC) доцетаксела.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение Таутаксом проводится только под наблюдением специалиста, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии, в условиях специализированного стационара.

Необходим систематический контроль картины периферической крови в период лечения Таутаксом. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней и более) рекомендуется снизить дозу препарата.

С целью выявления реакций повышенной чувствительности больных следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Легкие проявления повышенной чувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Тяжелые реакции повышенной чувствительности (снижение АД, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема) требуют немедленной отмены введения препарата и принятия соответствующих лечебных мер по купированию данных осложнений. Повторное использование Таутакса в этих случаях запрещено.

У больных с нарушением функции печени крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов (сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения), в связи с чем функциональные пробы печени должны определяться до начала проведения терапии и перед каждым последующим циклом терапии Таутаксом.

В связи с возможностью развития отечного синдрома необходимо наблюдать за пациентами с асцитом, выпотом в плевральную полость или перикард. При появлении отеков показано ограничение соли и питьевого режима и назначение диуретиков.

У пациентов в возрасте старше 60 лет, получавших комбинированную терапию Таутаксом и капецитабином, по сравнению с пациентами более молодого возраста отмечается более частое развитие токсичности 3-4 степени.

При приготовлении раствора Таутакса следует соблюдать меры предосторожности. Необходимо пользоваться перчатками, маской и очками.

При попадании препарата на кожу следует сразу же промыть ее водой с мылом. При попадании препарата на слизистые оболочки следует немедленно промыть их водой.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Таутакса у детей изучены недостаточно.

При нарушениях функции печени

Для **пациентов с нарушениями функции печени** при уровне АЛТ и/или АСТ, превышающем более чем в 1.5 раза верхнюю границу нормы (ВГН), или уровне ЩФ, превышающем более чем в 2.5 раза ВГН, рекомендуемая доза составляет 75 мг/м^2. У больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3.5 ВГН) в сочетании с повышением уровня ЩФ (>6 ВГН) применять Таутакс не рекомендуется.

Применение в пожилом возрасте

С учетом анализа фармакокинетических данных какие-либо специальные рекомендации по применению Таутакса у **пожилых пациентов** отсутствуют.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность применения Таутакса у детей изучены недостаточно.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С. Срок годности – 2 года.

Приготовленный раствор для инфузии следует использовать в течение 4 ч (включая часовую инфузию) при комнатной температуре и в обычных условиях освещенности.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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