

Paklitaksel

paclitaxel
cytostaticum
L01CD

Działanie: Pochodna substancji otrzymywanej z kory cisu (*Taxus brevifolia*). Paklitaksel sprzyja tworzeniu się mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Powoduje to zahamowanie niezbędnej dla mitozy i interfazy reorganizacji siatki mikrotubuli. Dodatkowo lek prowadzi do nieprawidłowego układu wiązek mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. Zatrzymuje podział komórki na granicy meta- i anafazy, indukuje apoptozę. Po podaniu *i.v.* paklitaksel w 89-98% się wiąże z białkami osocza. Ulega dystrybucji do przestrzeni pozanaczyniowej i silnie się wiąże z tkankami. Farmakokinetyka jest nieliniowa, zwiększenie dawki o 30% powoduje zwiększenie C_{max} i AUC odpowiednio o 75% i 81%. Paklitaksel nie ulega kumulacji. Wykazuje dwufazowe lub trójfazowe zmniejszenie stężenia w osoczu. $t_{1/2}$ w fazie eliminacji wynosi 3-52,7 h. Paklitaksel metabolizowany jest głównie w wątrobie z udziałem cytochromu P-450; głównymi metabolitami są pochodne hydroksylowane. Paklitaksel wydalany jest głównie z żółcią, częściowo również z moczem w postaci niezmienionej. Wpływ zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu jest nieznan.

Wskazania: W skojarzeniu z cisplatyną jako lek pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika lub u chorych z resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej resekcji. Jako lek drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, jeżeli leczenie standardowe okazało się nieskuteczne. W leczeniu raka piersi z przerzutami, jeżeli leczenie standardowe okazało się nieskuteczne. W leczeniu uzupełniającym raka piersi. W skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie *i/lub* radioterapii. Jako lek drugiego rzutu w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposiego u chorych na AIDS, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antracykliną liposomalną. Stosowany także w zaawansowanym drobnokomórkowym raku płuca, raku przełyku, raku pęcherza, nowotworach głowy i szyi, raku szyjki macicy (wskazania niezarejestrowane w Polsce).

Przeciwwskazania: Reakcje nadwrażliwości na paklitaksel, polietoksylogowany olej rycynowy lub na którykolwiek składnik preparatu, ciężkie zaburzenie czynności wątroby, początkowa liczba granulocytów obojętnochłonnych <1500/ μ l, a u pacjentów z mięsakiem Kaposiego <1000/ μ l, współistniejące ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenie, ciąża, okres karmienia piersią. W przypadku leczenia skojarzonego paklitaksel należy podawać przed cisplatyną. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie leku i zastosować odpowiednie leczenie; u takiego chorego nie należy nigdy więcej podawać paklitakselu. Paklitaksel powoduje zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza zaś neutropenię, dlatego w trakcie leczenia należy regularnie kontrolować morfologię krwi obwodowej z obrazem odsetkowym i nie należy rozpoczynać kolejnego cyklu leczenia, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości $\geq 1500/\mu$ l, a liczba płytek krwi - $\geq 100\ 000/\mu$ l, a u chorych z mięsakiem Kaposiego odpowiednio $\geq 1000/\mu$ l, a liczba płytek krwi - $\geq 75\ 000/\mu$ l. U pacjentów, u których w czasie podawania paklitakselu wystąpiła ciężka neutropenia (<500/ μ l przez 7 dni i dłużej) posocznica jako następstwo neutropenii, należy zmniejszyć dawkę leku w dalszej terapii. W razie pojawienia się umiarkowanego lub ciężkiego zapalenia błon śluzowych dawkę paklitakselu podawaną w kolejnych cyklach należy zmniejszyć. Neuropatia, głównie neuropatia obwodowych nerwów czuciowych, występuje bardzo często i zwykle ma łagodny lub umiarkowany charakter. W przypadku wystąpienia ciężkiej neuropatii obwodowej należy rozważyć korzyści związane z kontynuacją leczenia wobec zagrożeń, a dawkę podawaną we wszystkich kolejnych cyklach należy zmniejszyć. U chorych, u których w czasie leczenia wystąpiły poważne zaburzenia przewodnictwa serca, w trakcie kolejnych cykli leczenia należy monitorować czynność serca. Ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia, nadciśnienia, bradykardii, częstoskurczu, kołatania serca oraz omdlenia u wszystkich chorych zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie w czasie pierwszej godziny wlewu. Zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika. U chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną wiąże się z większą częstością występowania objawów neurotoksycznych niż u leczonych paklitakselem w monoterapii. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby, ponieważ przy podawaniu leku w długotrwałym wlewie *i.v.* może dojść do nasilenia toksycznego wpływu leku na szpik. Rzadko donoszono o przypadkach występowania rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy u pacjentów, u których nie stosowano równocześnie terapii antybiotykami; należy to uwzględnić przy rozpoznaniu różnicowym przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki podczas leczenia paklitakselem lub krótko po leczeniu. Paklitaksel, szczególnie u chorych poddawanych jednocześnie radioterapii płuc *i/lub* leczeniu gemcytabiną niezależnie od kolejności leczenia, może się przyczyniać do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc. Paklitaksel jest związkiem o potencjalnym działaniu karcinogennym i genotoksycznym; wykazano mutagenne działanie leku. Preparat zawiera etanol, należy brać pod uwagę wpływ na OUN i inne skutki działania. Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci.

Interakcje: Podawanie paklitakselu po cisplatynie może prowadzić do silniejszego zahamowania czynności szpiku kostnego i zmniejszenia klirensu paklitakselu o ok. 20-33%. Paklitaksel jest metabolizowany przez izoenzymy CYP3A4 i 2C8 cytochromu P-450, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania innych leków o znanym działaniu hamującym (np. erytromycyny, fluksetyny, gemfibrozylu, imidazolowych leków przeciwgrzybiczych) lub indukującym (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina) te enzymy. Równoległe stosowanie ketokonazolu - silnego inhibitora CYP3A4 - nie

hamuje eliminacji paklitakselu. Klirens paklitakselu jest zmniejszony w przypadku równoległego stosowania nelfinawiru i rytonawiru, natomiast w przypadku indynawiru nie ulega takiemu zmniejszeniu. W przypadku podawania leku pacjentom otrzymującym inhibitory proteazy w terapii skojarzonej konieczne jest zachowanie ostrożności. W przypadku równoległego stosowania paklitakselu i doksorubicyny możliwe jest zwiększenie stężenia doksorubicyny i jej czynnego metabolitu doksorubicynolu w osoczu. Podawanie cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na odsetek wiązania paklitakselu z białkami osocza. Cymetydyna podawana podczas premedykacji nie wpływa na klirens paklitakselu.

Działanie niepożądane: Bardzo często: zakażenia (w tym opryszczka pospolita, zakażenie grzybicze [kandydoza] błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie gardła i zapalenie błon śluzowych nosa), ciężka neutropenia, ciężka leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, mielosupresja, niewielkie reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia krwi do głowy i osutka), brak łaknienia, neuropatia (głównie obwodowa), parestezja, senność, niedociśnienie, łysienie, ból stawów, ból mięśni, osłabienie, ból, obrzęk, łącznie z obrzękiem obwodowym i twarzy. Często: zespół dolegliwości grypowych, gorączka neutropeniczna, ciężka neuropatia (głównie obwodowa), zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, depresja, zaburzenia intelektualne, zmniejszona ruchliwość (hipokineza), zaburzenia chodu, upośledzenie czucia dotyku (niedoculica), zaburzenia smaku, ból głowy, dżwierzanie w uszach, częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, omdlenie, rozszerzenie naczyń krwionośnych (uderzenie krwi do głowy), duszności, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, zaparcia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, bóle brzucha, suchość w ustach, owróżnienie ust, smolisty stolec, niestrawność, przejściowe zmiany skórne, suchość skóry, złuszczone zapalenie skóry, wysypka, świąd, trądzik, przejściowe i łagodne zmiany w obrębie paznokci, ból kości, skurcze mięśni nóg, nienormalne osłabienie pewnych grup mięśni (nużliwość), ból pleców, bolesne oddawanie moczu, łagodne reakcje w miejscu podania leku (rumień, tkliwość uciskowa, zmiany barwy skóry lub obrzęk w miejscu wkłucia, ból, wynaczynienie), złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej. Niezbyt często: zakażenia o ciężkim charakterze, wstrząs septyczny, ciężka niedokrwistość, opóźnione reakcje nadwrażliwości, znaczące reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddechowe, uogólniona pokrzywka), odwodnienie, ubytek masy ciała i przyrost masy ciała, suchość gałek ocznych, niedowidzenie, zaburzenia pola widzenia, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, bezobjawowy częstoskurcz komorowy, częstoskurcz z bigeminią, blok AV i omdlenie, zawał serca, zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie, zakrzepica, zmiany barwy paznokci oraz odbarwienie łożyska paznokcia, znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny. Rzadko: zapalenie płuc, reakcje anafilaktyczne, neuropatia ruchowa (z niedowładem wiotkim), wysięk do opłucnej, zwłóknienie płuc, rumień. Bardzo rzadko: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, wstrząs anafilaktyczny (w tym zgon spowodowany nadwrażliwością), stany splątania, ostra encefalopatia, neuropatia nerwów autonomicznych (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i ortostatycznych spadków ciśnienia), napady typu padaczkowego, uszkodzenie nerwu wzrokowego i/lub zaburzenia widzenia (mroczki iskrzące; zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane), czuciowo-nerwowa utrata słuchu, zawroty głowy, migotanie przedsionków, wstrząs, kaszel, nadciśnienie płucne, niedrożność jelit, perforacja jelit, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zakrzepica krezki, martwicze zapalenie okrężnicy, zapalenie przelyku, puchlina brzuszna, ostre zapalenie trzustki, martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa, zespół Stevensa i Johnsona, martwica rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokci od łożyska (pacjenci podczas leczenia powinni stosować ochronę rąk i stóp przed światłem słonecznym). Przedawkowanie: zahamowanie czynności szpiku, obwodowe działanie neurotoksyczne i zapalenie błon śluzowych. Nie jest znane swoiste antidotum. Leczenie objawowe i podtrzymujące.

Ciąża i laktacja: Kategoria D. Paklitaksel może powodować uszkodzenia płodu; nie stosować w ciąży. W trakcie leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcji. Podczas leczenia należy zaprzestać karmienia piersią. W przypadku mężczyzn leczonych paklitaksem przeciwwskazane jest spłodzenie dziecka podczas terapii i 6 mies. po jej zakończeniu.

Dawkowanie: Rak jajnika. Jako lek pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną: 135 mg/m² pc. we wlewie *i.v.* trwającym 24 h co 3 tyg. lub 175 mg/m² pc. we wlewie *i.v.* trwającym 3 h, po którym jest podawana dawka 75 m² pc. cisplatyny z zachowaniem 3 tyg. przerwy między kursami chemioterapii. Jako lek drugiego rzutu - 175 mg/m² pc. we wlewie *i.v.* trwającym 3 h co 3 tyg. Leczenie uzupełniające raka piersi. 175 mg/m² pc. w trwającym 3 h wlewie *i.v.* w postaci sekwencyjnej terapii po podaniu schematu zawierającego doksorubicynę. Leczenie powinno obejmować 4 cykle z zachowaniem 3 tyg. przerwy pomiędzy kolejnymi cyklami. Niedrobnokomórkowy rak płuca. Jako lek pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną: 175 mg/m² pc. w trwającym 3 h wlewie *i.v.* co 3 tyg. Następnie 80 mg/m² pc. cisplatyny. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od tolerancji leku przez chorego. U chorych z ciężką neutropenią (liczba neutrofilii <500/μl utrzymującą się przez 7 dni lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową, dawki paklitakselu podawane w kolejnych cyklach należy zmniejszyć o 20-25%. W przypadku wystąpienia zapalenia błon śluzowych przynajmniej 2. stopnia należy zmniejszyć dawkę o 25%. Mięsak Kaposiego u chorych na AIDS: 100 mg/m² pc. w trwającym 3 h wlewie *i.v.* co 2 tyg. U chorych z mięsakiem Kaposiego, u których wystąpiła ciężka neutropenia (liczba neutrofilii <500/μl utrzymującą się przez 7 dni lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową lub zapalenie błon śluzowych, należy zmniejszyć kolejną dawkę o 25% do 75 mg/m² pc. Leczenia nie należy kontynuować, zanim liczba neutrofilii nie zwiększy się do 1000/μl, a liczba płytek - 75 000/μl. Wszyscy chorzy przed podaniem paklitakselu muszą otrzymać premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H₂.

Uwagi: Stosowanie paklitakselu wiąże się z małym ryzykiem wystąpienia wymiotów; zaleca się zapobiegawcze podanie deksametazonu. Nie obserwowano wpływu paklitakselu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych; preparat zawiera alkohol (396 mg bezwodnego alkoholu w 1 ml roztworu). Roztwór przygotowany do podania zachowuje stabilność przez 27 h w temp. 25°C; nie można go zamrażać. Podczas przygotowywania, przechowywania i podawania rozcieńczonego preparatu należy korzystać ze sprzętu i pojemników niezawierających PCV. Po pierwszym pobraniu koncentratu z fiołki wielodawkowej, zawierającej 100 mg paklitakselu, pozostały w fiołce preparat można przechowywać w temp. 25°C przez 28 dni. Przygotowane do podania roztwory mogą być nieprzejrzyste. W końcowej fazie podawania leku we wlewie trwającym 24 h może wystąpić precypitacja - należy wówczas przerwać wlew. Lek powinien być stosowany pod nadzorem onkologa klinicznego z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Preparaty

paclitaxel