Элоксатин



Код АТХ:

- L01XA03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Оксалиплатин

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 в виде прозрачного бесцветного раствора.

	1 мл
оксалиплатин	5 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и.

10 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) - пачки картонные.
20 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) - пачки картонные.
40 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, алкилирующее соединение. Оксалиплатин относится к новому классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном. Оксалиплатин проявляет широкий спектр цитотоксического действия. Он также проявляет активность in vitro и in vivo на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдается синергидное цитотоксическое действие.

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные водные производные оксалиплатина, взаимодействуя с ДНК путем образования меж- и внутритяжевых мостиков, подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксичности и противоопухолевому эффекту.

Фармакокинетика

Распределение и метаболизм

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме крови уже к концу его 2-часового введения в дозе 85 мг/м^2 , при этом 15% введенной платины находится в крови, а остальные 85% быстро распределяются по тканям или выводятся почками. Платина связывается с альбумином плазмы крови и выводится почками в течение первых 48 ч.

Выведение

К пятому дню около 54% всей дозы обнаруживается в моче и менее 3% - в кале.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение оксалиплатина у пациентов с нарушениями функции почек различной степени тяжести: выведение оксалиплатина достоверно коррелирует с КК. Общий плазменный клиренс ультрафильтрующейся платины уменьшается при КК 50-80 мл/мин на 34%, при КК 30-49 мл/мин - на 57%, а при КК менее 30 мл/мин - на 79% по сравнению с таковым при КК более 80 мл/мин. При снижении функции почек также снижаются почечный клиренс ультафильтующейся платины и выведение платины почками.

Показания к применению:

— адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (С по Дьюку) после радикальной резекции первичной опухоли (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом);

— диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом);

— рак яичников в качестве 2-й линии терапии.

Относится к болезням:

- Опухоли
- Рак
- Рак яичников

Противопоказания:

— миелосупрессия (число нейтрофилов < 2000/мкл и/или тромбоцитов < 100 000/мкл) до начала первого курса лечения;

— периферическая сенсорная невропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения;

— беременность;

— лактация (грудное вскармливание);

— детский возраст до 18 лет;

— повышенная чувствительность к оксалиплатину и другим компонентам препарата, а также другим производным платины.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) (требуется мониторирование функции почек и коррекция режима дозирования).

Способ применения и дозы:

Оксалиплатин применяется только у **взрослых**.

Адъювантная терапия рака ободочной кишки: в/в по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в течение 12 циклов (6 месяцев).

Лечение диссеминированного колоректального рака: в/в по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом (до прогрессии заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

Лечение рака яичников: в/в по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Режимы дозирования фторурацила, кальция фолината при их комбинации с оксалиплатином см. в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Способ применения

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

В/в инфузия препарата проводится через инфузионную систему в периферические вены или через центральный венозный катетер одновременно с в/в инфузией кальция фолината в 5% растворе декстрозы в течение 2-6 ч с помощью Y-образной системы для в/в введения, подсоединенной непосредственно перед местом введения. Эти два препарата нельзя смешивать в одной инфузионной емкости. Кальция фолинат не должен содержать в своем составе трометамол в качестве вспомогательного вещества и должен разводиться только 5% раствором декстрозы и никогда не должен разводиться щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Раствор оксалиплатина не следует смешивать в одной и той же инфузионной системе с другими препаратами.

В случае экстравазации (попадания инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) введение его должно быть немедленно прекращено и начато обычное местное симптоматическое лечение.

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратация.

Повторные введения оксалиплатина производят только при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >75 000/мкл.

Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина

Вводимую дозу следует корректировать в зависимости от переносимости.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <75 000/мкл) после курса лечения или до начала лечения (до первого курса лечения) назначение следующего курса или первого курса откладывают до восстановления количества форменных элементов крови до приемлемых значений (до количества нейтрофилов ≥1500/мкл и/или тромбоцитов ≥75 000/мкл). До начала лечения и перед каждым следующим циклом следует проводить общий анализ крови с точным определением количества лейкоцитов и тромбоцитов.

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов <1000/мкл), тяжелой тромбоцитопении степени (количество тромбоцитов <50 000/мкл) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей и доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена на 25% в дополнение к каждому требуемому в этом случае снижению дозы фторурацила.

При возникновении неврологических симптомов (парестезии, дизестезии - проявлений периферической сенсорной невропатии) рекомендуются следующие изменения режима дозирования исходя из их продолжительности и выраженности:

- при неврологических симптомах, беспокоящих пациента, продолжительностью более чем 7 дней или при сохранении до следующего цикла лечения парестезии без функциональных нарушений последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25%;

- при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, введение оксалиплатина должно быть прекращено;

- при уменьшении выраженности неврологических симптомов после отмены оксалиплатина, можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкими и умеренными нарушениями функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м^2. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м^2.

Пациенты с нарушениями функции печени

Изменение дозы у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Пациенты пожилого возраста

Профиль безопасности оксалиплатина при комбинации с фторурацилом у пациентов старше 65 лет аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет. Коррекции режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Правила приготовления раствора препарата

При приготовлении и при введении препарата Элоксатин нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий. Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители.

Не растворять и не разбавлять 0.9% раствором натрия хлорида и не смешивать с другими щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Для приготовления инфузионного раствора концентрат Элоксатин разводят в 250-500 мл 5% раствора декстрозы для получения концентрации не менее 0.2 мг/мл. Раствор для инфузий рекомендуется использовать сразу после приготовления. Если раствор не был введен сразу же после приготовления, его можно хранить в течение 24 ч при температуре от 2° до 8°C.

Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.

Использовать можно только прозрачный раствор.

Препарат нельзя вводить неразбавленным.

Побочное действие:

Частота побочных эффектов, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (>1/10), часто (>1/100, ≤1/10), нечасто (>1/1000, ≤1/100), редко (>1/10 000, ≤1/1000), очень редко (≤ 1/10 000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна - по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным.

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом

Со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: анемия, нейтропения, тромбоцитопения.

Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении препаратом Элоксатин (85 мг/м^2 каждые 2 недели) в комбинации с фторурацил +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией в препаратом Элоксатин в дозе 130 мг/м^2 каждые 3 недели, например, частота анемии (80% по сравнению с 60%), частота нейтропении (70% по сравнению с 15%), частота тромбоцитопении (80% по сравнению с 40%).

Тяжелая анемия (гемоглобин <8 г/дл) или тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов <50 000/мкл) возникали с одинаковой частотой (<5% пациентов, когда препарат Элоксатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом).

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов <1000/мкл) возникала с большей частотой при применении препарата Элоксатин в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией препаратом Элоксатин (40% по сравнению с 15% пациентов).

Часто: фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень).

Редко: аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек), боли в животе.

С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, кишечной непроходимости, нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Элоксатин и фторурацила.

Часто: желудочно-кишечное кровотечение.

Редко: колит, включая псевдомембранозный колит, вызываемый Clostridium difficile, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: синдром печеночной синусоидальной обструкции, также известный под названием вено-окклюзионной болезни печени или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут быть портальная гипертензия или повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ в сыворотке крови.

Со стороны нервной системы

Очень часто: острые нейросенсорные проявления (эти симптомы обычно возникают в конце 2-часовой инфузии препарата Элоксатин или в течение нескольких часов после введения препарата и самостоятельно уменьшаются в течение нескольких следующих часов или дней и часто вновь возникают в последующих циклах; они могут возникать или усиливаться при воздействии низких температур или холодных предметов; обычно они выражаются в появлении преходящей парестезии, дизестезии и гипестезии).

Острый синдром гортанно-глоточной дизестезии возникает у 1-2% пациентов и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки/ощущения удушья без каких либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии) или же ларингоспазма или бронхоспазма (отсутствие стридора или свистящего дыхания). Другие иногда встречающиеся симптомы, в частности нарушения функции черепных нервов, или ассоциирующиеся с вышеперечисленными нежелательными явлениями или встречающиеся изолированно: птоз; диплопия (двоение в глазах); афония, дисфония, охриплость голоса, иногда описываемые как паралич голосовых связок; нарушение чувствительности языка или дизартрия, иногда описываемая как афазия; невралгия тройничного нерва, лицевые боли, боли в глазах, снижение остроты зрения, сужение полей зрения. Кроме этого наблюдались следующие симптомы: спазм жевательных мышц, мышечные спазмы, непроизвольные мышечные сокращения, мышечные подергивания, миоклонус; нарушение координации, нарушение походки, атаксия, нарушения равновесия; чувство сдавления/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке.

Дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная невропатия. Лимитирующей токсичностью препарата Элоксатин является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической сенсорной невропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85-95% пациентов).

Время сохранения этих симптомов, которые обычно уменьшаются между циклами лечения, увеличивается с увеличением количества проведенных циклов лечения. Возникновение болей или функциональных нарушений и их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения. Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы приблизительно 800 мг/м^2 (например, 10 циклов) составляет ≤15%. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения.

Дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений).

Редко: дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, обратимая парието-окципитальная лейкоэнцефалопатия.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Очень часто: боли в спине (в случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, т.к. имелись редкие сообщения о его развитии).

Часто: артралгия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: кашель.

Часто: икота.

Редко: острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом, легочный фиброз.

*С**о стороны сердечно-сосудистой системы***

Очень часто: носовое кровотечение.

Часто: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия, повышение АД.

Со стороны мочевыделительной системы

Очень редко: острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: алопеция (менее 5% пациентов при монотерапии).

Со стороны органа зрения

Редко: преходящее снижение остроты зрения, сужение полей зрения, неврит зрительного нерва, преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко: глухота.

Со стороны иммунной системы

Очень часто: аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности крапивница), конъюнктивит, ринит.

Часто: анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение АД, ощущение болей в

грудной клетке и анафилактический шок.

Со стороны обмена веществ

Очень часто: анорексия.

Общие расстройства

Очень часто: слабость; лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее) или вследствие возможной иммунной реакции, астения.

Местные реакции

Очень часто: сообщалось о развитии реакций в месте введения, включая боль, гиперемию, отек и тромбоз. Экстравазация (попадание инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) может также приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть резко выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз, особенно когда препарат Элоксатин вводится в периферическую вену.

Постмаркетинговый опыт

Со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна - гемолитико-уремический синдром.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна - судороги.

Передозировка:

Симптомы: можно ожидать более выраженного проявления побочных эффектов.

Лечение: антидот к оксалиплатину неизвестен. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, строгий контроль гематологических показателей. Лечение симптоматическое.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

Женщины и мужчины детородного возраста во время лечения препаратом должны использовать надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови in vitro при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроатом натрия не наблюдалось.

При взаимодействии с алюминием возможно образование осадка и снижение активности оксалиплатина.

У пациентов, получающих Элоксатин в дозе 85 мг/м^2 непосредственно перед введением фторурацила, не наблюдалось изменений концентрации фторурацила в крови.

Фармацевтическое взаимодействие

Препарат Элоксатин фармацевтически не совместим с 0.9% раствором натрия хлорида и другими солевыми (щелочными) растворами или растворами, содержащими хлориды.

Особые указания и меры предосторожности:

Элоксатин следует применять только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Регулярно (1 раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Элоксатин следует проводить контроль содержания форменных элементов периферической крови и показателей функции почек и печени.

В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендовано перед применением препарата тщательно соотнести риск и пользу.

Необходимо строго контролировать функцию почек. Первоначальная доза оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек должна составлять 65 мг/м^2.

Перед каждым введением и периодически после введения оксалиплатина следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности (периферической сенсорной невропатии), особенно, если препарат комбинируется с другими лекарственными средствами обладающими нейротоксичностью.

Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной невропатии после окончания курса лечения. Локальные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания лечения по схеме адъювантного применения препарата.

Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение 6 часов. Для предотвращения развития дизестезии пациенту рекомендуется избегать переохлаждения, а также приема слишком холодной пищи и напитков во время введения и в течение нескольких часов после введения препарата Элоксатин.

При появлении не поддающихся другому объяснению симптомов со стороны дыхательной системы (сухой кашель, одышка, хрипы или выявление инфильтрации легких при рентгенологическом исследовании), лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита с помощью дополнительных исследований легких.

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных средств. С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, кишечной обструкции и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Элоксатин и фторурацила.

Пациенты должны быть подробно проинформированы о возможности развития диареи/рвоты и нейтропении после применения оксалиплатина в комбинации с фторурацилом, для того чтобы при их появлении пациент мог немедленно обратиться к своему лечащему врачу для срочного получения необходимого лечения по их поводу.

При комбинации оксалиплатина с фторурацилом (с кальция фолинатом или без него), при развитии токсичности, связанной с фторурацилом, следует применять обычно рекомендуемую в этих случаях коррекцию дозы фторурацила (см. инструкцию по медицинскому применению фторурацила).

Признаками и симптомами обратимой парието-окципитальной лейкоэнцефалопатии могут быть головная боль, нарушение умственных способностей, судороги, нарушения зрения (от расплывчатости изображения до слепоты), сочетающиеся или нет с повышением АД. Диагноз обратимой парието-окципитальной лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени или развития портальной гипертензии, не являющихся с очевидностью следствием наличия метастазов в печени, следует обследовать пациента на предмет очень редко встречающегося поражения печеночных сосудов.

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение.

При использовании оксалиплатина следует соблюдать все обычные меры предосторожности, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно и тщательно промыть их водой.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нарушения зрения, в особенности преходящая потеря зрения (обратимая после отмены терапии) могут представлять опасность для пациентов при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) (требуется мониторирование функции почек и коррекция режима дозирования).

У **пациентов с нормальной функцией почек или с легкими и умеренными нарушениями функции почек** рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м^2. У **пациентов с тяжелым нарушением функции почек** требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м^2.

При нарушениях функции печени

Регулярно (1 раз в неделю), а также перед каждым введением Элоксатина следует проводить исследование показателей функции печени.

Изменение дозы у **пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени** не требуется. Данных по применению оксалиплатина у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени** нет.

Применение в пожилом возрасте

Профиль безопасности оксалиплатина при комбинации с фторурацилом у пациентов старше 65 лет аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет. Коррекции режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение в детском возрасте

Препарат назначают только взрослым.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С; не замораживать.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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