Оксалиплатин-Эбеве



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:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (порошок или компактная масса) белого цвета.

	1 фл.
оксалиплатин	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 450 мг.

50 мг - флаконы бесцветного стекла вместимостью 32 мл (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (порошок или компактная масса) белого цвета.

	1 фл.
оксалиплатин	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 900 мг.

100 мг - флаконы бесцветного стекла вместимостью 60 мл (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, относящийся к новому классу соединений на основе платины, в котором атом платины образует комплексную связь с 1,2-диаминоциклогексаном (ДАЦГ) и оксалатной группой.

Оксалиплатин обладает противоопухолевой активностью при различных видах опухолей, включая колоректальный рак. Эффективен также при лечении опухолей, устойчивых к цисплатину. Действие проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. При применении с 5-фторурацилом наблюдается синергизм цитотоксического действия. Механизм противоопухолевого эффекта оксалиплатина основан на цитотоксическом действии и до конца не изучен. Предположительно, оксалиплатин образует меж- и внутритяжевые связи с ДНК, ингибируя тем самым фазы ее репликации и транскрипции.

Фармакокинетика

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме к концу 2 ч после введения в дозе 130 мг/м^2, при этом 15% введенной платины находится в крови, а остальные 85% быстро распределяются в тканях или выводятся почками.

Биотрансформация in vitro является результатом неферментативного распада, и нет никаких доказательств, что оксалиплатин метаболизируется посредством цитохрома Р450. Оксалиплатин подвергается экстенсивному метаболизму, при этом препарат не обнаруживается в ультрафильтрате плазмы после 2-х часовой инфузии. Некоторые цитотоксические продукты распада оксалиплатина, в т.ч. монохлор-, дихлор- и квадро-диаминоциклогексан платины обнаруживаются в плазме крови вместе с неактивными конъюгатами в более поздние сроки исследования.

Платина связывается с альбумином плазмы и выводится с мочой в течение первых 48 ч. К 5 дню около 54% всей дозы обнаруживается в моче и менее 3% - в кале.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Влияние нарушения функции почек на распределение оксалиплатина изучали у пациентов с различной степенью нарушения почечной функции. Оксалиплатин вводилив дозе 85 мг/м^2 в контрольной группе с нормальной функцией почек (КК более 80 мл/мин), у пациентов с незначительным (КК от 50 до 80 мл/мин) и умеренным нарушением функции почек (ККот 30 до 49 мл/мин); и в дозе 65 мг/м^2 у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Было выявлено, что выведение оксалиплатина значительно коррелирует с КК. Почечный клиренс платины был снижен у пациентов на 30%, 65% и 84% при легком, умеренном и выраженном нарушении функции почек, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Показания к применению:

— адъювантная терапия колоректального рака III стадии (С по Дьюку) после радикальной резекции первичной опухоли в комбинации с 5-фторурацилом и кальция фолинатом;

— диссеминированный колоректальный рак (в качестве монотерапии или комбинированной терапии в комбинации с 5-фторурацилом/кальция фолинатом);

— рак яичников (в качестве второй линии терапии).

Относится к болезням:

- Опухоли
- Рак
- Рак яичников

Противопоказания:

— миелосупрессия до начала первого курса терапии при уровне нейтрофилов менее 2000/мкл и/или тромбоцитов менее 100 000/мкл;

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

— выраженное нарушение функции почек (КК менее 30 мл/мин);

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— детский возраст;

— повышенная чувствительность к оксалиплатину, другим производным платины или другим компонентампрепарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при нарушениях функции почек, редких наследственных формах непереносимости лактозы, дефиците лактазы или нарушении всасывания глюкозы/галактозы (т.к. в составе содержится лактоза).

Способ применения и дозы:

Оксалиплатин-Эбеве назначают только **взрослым** в виде в/в инфузии в течение 2-6 ч.

Гипергидратации при применении препарата не требуется. Если оксалиплатин применяется в комбинации с 5-фторурацилом, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению 5-фторурацила.

Адъювантная терапия колоректального рака - по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в течение 12 циклов (6 мес).

Лечение метастазирующего колоректального рака - по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии или в комбинации с 5-фторурацилом.

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

Повторные введения Оксалиплатина-Эбеве производят только при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >50000/мкл.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина

При гематологических нарушениях (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <50000/мкл), проведение следующего курса откладывают до восстановления нормальных лабораторных показателей.

При развитии диареи 4 степени токсичности (по шкале ВОЗ), нейтропении 3-4 степени (количество нейтрофилов <1000/мкл), тромбоцитопении 3-4 степени (количество тромбоцитов <50000/мкл) дозу препарата Оксалиплатин-Эбеве при последующих введениях следует уменьшить с 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 при терапии диссеминированного колоректального рака и рака яичников; до 75 мг/м^2 при адъювантной терапии колоректального рака в дополнение к обычному снижению дозы 5-фторурацила в случае их комбинированного применения.

Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию Оксалиплатина-Эбеве следует проводить в течение 6 ч.

При появлении боли (как признака нейротоксичности) продолжительностью более чем 7 дней или при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до следующего цикла, последующая доза Оксалиплатина-Эбеве должна быть снижена с 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 (при лечении метастатического рака) или до 75 мг/м^2 (при адъювантной терапии). При парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, препарат Оксалиплатин-Эбеве должен быть отменен; при уменьшении выраженности симптомов нейротоксичности после отмены оксалиплатина, можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

При развитии стоматита и/или мукозитов 2-й и более степени токсичности, лечение препаратом Оксалиплатин-Эбеве должно быть приостановлено до их купирования или снижения проявлений токсичности до 1 степени.

Пациенты с нарушением функции почек

Не следует применять препарат у пациентов с выраженным нарушением функции почек. В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности и переносимости препарата у пациентов с умеренной степенью нарушения функции почек, перед применением препарата следует взвесить отношение польза/риск для пациента. Терапия у данной категории пациентов может быть начата с рекомендованной дозы, под тщательным контролем функции почек. При легкой степени нарушения функции почек коррекция дозы оксалиплатина не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Изменение режима дозирования у пациентов со слабым или умеренным нарушением функции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции режима дозирования при применении оксалиплатина у пациентов в возрасте старше 65 лет (в т.ч. при применении в комбинации с 5-фторурацилом).

Правила приготовления и введения раствора

При приготовлении и при введении оксалиплатина нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащее алюминий.

Препарат перед применением растворяют в воде для инъекций или в 5% растворе декстрозы, получая раствор с концентрацией 5 мг/мл оксалиплатина (во флакон 50 мг вводят 10 мл растворителя, во флакон 100 мг 20 мл растворителя). Восстановленный таким образом препарат тут же разбавляют 250-500 мл 5% раствора декстрозы. Концентрация полученного раствора оксалиплатина должна составлять от 200 мкг/мл до 700 мкг/мл; при этом 700 мкг/мл - наиболее высокая концентрация, применяемая в клинической практике при дозе 85 мг/м^2.

Для приготовления раствора препарата следует применять только рекомендованные растворители.

Нельзя применять препарат неразбавленным.

Нельзя использовать для растворения препарата или разведения раствора препарата (для приготовления инфузионного раствора) 0.9% раствор натрия хлорида и другие солевые растворы.

Не следует смешивать в одной емкости и назначать одновременно в одной инфузионной системе с другими препаратами (в особенности с 5-фторурацилом, щелочными растворами, трометамолом и препаратами кальция фолината, содержащими трометамол в своем составе).

Оксалиплатин можно назначать совместно с инфузиями кальция фолината. В этом случае препараты не следует смешивать в одной емкости для инфузии. Кальция фолинат для проведения инфузии следует разводить с использованием 5% раствора декстрозы, но ни в коем случае не следует использовать растворы, содержащие натрия хлорид, или щелочные растворы.

Раствор препарата для инфузий рекомендуется применять сразу же после приготовления. Восстановленный раствор для инфузии остается стабильным 24 ч при комнатной температуре (не выше 25°C).

Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.

В случае экстравазации введение препарата следует немедленно прекратить.

Побочное действие:

По данным ВОЗ нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения; часто - фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень), сепсис на фоне нейтропении; редко - гранулоцитопения, гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: очень часто - периферическая сенсорная невропатия, нарушения чувствительности, головная боль, астения, нарушение вкуса; часто - головокружение, менингизм, депрессия, бессонница; нечасто - повышенная нервозность; редко - дизартрия, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии.

Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором. Часто симптомы сенсорной невропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы оксалиплатина. Функциональные нарушения в виде затруднения выполнения точных движений являются возможными последствиями сенсорного повреждения. Риск функциональных нарушений при суммарной дозе около 850 мг/м^2 (10 циклов) составляет около 10%, достигая 20% в случае суммарной дозы 1020 мг/м^2 (12 циклов). В большинстве случаев степень тяжести неврологических симптомов уменьшается или они полностью купируются. У 3% больных через 3 года после окончания лечения наблюдались или устойчивые локальные парестезии умеренной интенсивности (2.3%), или парестезии, влияющие на функциональную активность (0.5%).

На фоне лечения оксалиплатином отмечены острые нейросенсорные проявления, которые обычно возникали в течение нескольких часов после введения препарата и чаще всего провоцировались воздействием холода. Они характеризовались преходящей парестезией, дизестезией или гипестезией, редко (1-2%) - острым синдромом гортанно-глоточной дизестезии. Последний проявлялся субъективным чувством дисфагии и одышки без объективных признаков респираторного дистресс-синдрома (цианоза или гипоксии), или же спазмом гортани, или бронхоспазмом (без стридора или свистящего дыхания). Также наблюдались такие явления, как спазм мышц челюсти, дизестезия языка, дизартрия и ощущение давления в грудной клетке. Обычно эти симптомы быстро купировались как без применения медикаментозной терапии, так и при введении антигистаминных и бронхолитических средств. Увеличение продолжительности инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяет уменьшить частоту этого синдрома.

Со стороны органов чувств: часто - конъюнктивит, нарушения зрения; нечасто - ототоксичность; редко - транзиторное снижение остроты зрения, выпадение полей зрения, снижение слуха, неврит слухового нерва, неврит глазного нерва, глухота.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель, одышка; часто - ринит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в области грудной клетки; редко - фиброз легких, интестинальные заболевания легких, иногда с развитием летального исхода.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, стоматит, мукозит, боли в области живота, запор, потеря аппетита, повышение уровня ЩФ, активности печеночных ферментов, содержания билирубина, ЛДГ; часто - диспепсия, икота, гастро-эзофагеальный рефлюкс, кровотечение из ЖКТ (в т.ч. из прямой кишки); нечасто - кишечная непроходимость, паралетический илеус; редко - колит, включая случаи псевдомембранозного колита, панкреатит; очень редко - облитерирующий эндофлебит печеночных вен, в т.ч. печеночная пурпура, узловая регенеративная гиперплазия, перисинусоидальный фиброз, что клинически может проявляться в виде признаков портальной гипертензии и/или увеличением активности "печеночных" трансаминаз.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания, повышение концентрации креатинина в плазме крови; очень редко - гемолитико-уремический синдром, острый тубулярный (канальцевый) некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция, кожные высыпания; часто - шелушение кожи ладоней и стоп, эритематозные высыпания, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - боли в спине; часто - артралгия, боли в костях.

Со стороны обмена веществ: очень часто - анорексия, гипергликемия, гипокалиемия, гипонатриемия; часто - обезвоживание; нечасто - метаболический ацидоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - боли за грудиной, тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, повышение АД, "приливы" крови к лицу.

Аллергические реакции: редко (при применении в виде монотерапии) или часто (в комбинации с 5-фторурацилом +/- кальция фолинатом) могут наблюдаться бронхоспазм, ангионевротический отек, гипотензия и анафилактический шок. Часто отмечались случаи таких аллергических проявлений, как кожная сыпь (в особенности крапивница), конъюнктивит или ринит.

Местные реакции: при экстравазации препарата - боль и воспалительные реакции в месте введения.

Прочие: очень часто - повышение температуры тела, повышенная усталость, повышение массы тела, астения.

Передозировка:

Симптомы: миелосупрессия, нейротоксичность, диарея, тошнота, рвота.

Лечение: гематологический контроль и симптоматическая терапия. Антидот к оксалиплатину не известен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не следует применять препарат Оксалиплатин-Эбеве при беременности.

Контролируемых исследований применения доксорубицина у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты оксалиплатина. Поэтому не следует назначать оксалиплатин беременным женщинам.

Неизвестно проникает ли оксалиплатин в грудное молоко, поэтому во избежание потенциального токсического действия препарата на младенца, в период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроевой кислотой не отмечалось.

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

При однократном в/в введении оксалиплатина в дозе 85 мг/м^2, непосредственно перед введением 5-фторурацила, никаких изменений сывороточных концентраций 5-фторурацила не наблюдалось.

Фармацевтическое взаимодействие

Препарат фармацевтически несовместим со щелочными растворами и растворами, содержащими хлориды.

Не следует смешивать с щелочными лекарственными препаратами или растворами, в особенности с фторурацилом и препаратами кальция фолината, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, и с другими активными веществами в виде солей трометамола.

Особые указания и меры предосторожности:

Оксалиплатин-Эбеве следует применять только под наблюдением врача-онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

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

Перед началом каждого цикла терапии препаратом Оксалиплатина-Эбеве следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности. Пациентов следует проинформировать о возможности сохранения симптомов периферической сенсорной невропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут сохраняться до 3 лет после окончания применения препарата по схеме адъювантной терапии.

Синдром реверсивной задней лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) был зарегистрирован у пациентов, получающих оксалиплатин в комбинации с другими препаратами химиотерапии. СЗОЛ является редким, обратимым, быстро развивающимся неврологическим осложнением. Основными клиническими проявлениями СЗОЛ являются головная боль, головокружение, тошнота, рвота, эпилептические припадки, поведенческие расстройства, расстройства сознания (от сонливости до комы) и зрительные нарушения в виде гемианопсии, скотомы, корковой слепоты. Поскольку СЗОЛ является потенциально опасным для жизни неврологическим синдромом и при отсутствии своевременного лечения может осложниться развитием массивного инфаркта головного мозга, особенно важна его ранняя диагностика, определяющая правильность лечения пациентов. Диагностика СЗОЛ основана на визуализации головного мозга при помощи компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

При появлении респираторных симптомов (сухой кашель, диспноэ, хрипы или выявление легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании), лечение Оксалиплатином-Эбеве следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита.

Для профилактики и лечения таких симптомов со стороны ЖКТ, как тошнота и рвота, показано применение противорвотных препаратов. Такие симптомы как дегидратация, паралитический илеус, непроходимость кишечника, гипокалиемия, метаболический ацидоз и почечная недостаточность могут быть обусловлены выраженной диареей или рвотой, особенно при применении препарата Оксалиплатин-Эбеве в комбинации с 5-фторурацилом.

Пациенты должны быть надлежащим образом проинформированы о риске развития диареи/рвоты, мукозита/стоматита и нейтропении при применении оксалиплатина и 5-фторурацила, а также о необходимости обратиться к своему лечащему врачу при возникновении указанных нежелательных эффектов для соответствующей коррекции терапии.

При выявлении нарушения функции печени или возникновении портальной гипертензии, которая не связана с наличием метастазов в печени, в очень редких случаях возможно возникновение лекарственно-индуцированного нарушения сосудистого русла печени, а именно развитие облитерирующего эндофлебита печеночных вен.

Пациентов с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе следует контролировать на наличие аллергических симптомов. В случае реакции на препарат Оксалиплатин-Эбеве, подобной анафилактической, инфузию следует немедленно прервать и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Дальнейшее применение Оксалиплатина-Эбеве в случае развития аллергических реакций противопоказано.

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение. Оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену.

Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Оксалиплатин-Эбеве следует применять надежные способы контрацепции. Поскольку оксалиплатин обладает генотоксическим эффектом, который может быть необратимым, мужчинам желающим иметь детей, рекомендуется рассмотреть вопрос по сохранению спермы до начала лечения.

При использовании препарата Оксалиплатин-Эбеве должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором натрия гидрокарбоната; при попадании в глаза – оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение 15 минут.

Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления раствора для в/в инфузии препарата Оксалиплатин-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Влияние на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами

Не проводилось исследований влияния препарата Оксалиплатин-Эбеве на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Проявления побочных эффектов, таких как головокружение, тошнота, рвота, транзиторная потеря зрения, другие неврологические симптомы, могут в различной степени влиять на способность занятием потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Не следует применять препарат у пациентов с выраженным нарушением функции почек. В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности и переносимости препарата у пациентов с умеренной степенью нарушения функции почек, перед применением препарата следует взвесить отношение польза/риск для пациента. Терапия у данной категории пациентов может быть начата с рекомендованной дозы, под тщательным контролем функции почек. При легкой степени нарушения функции почек коррекция дозы оксалиплатина не требуется.

При нарушениях функции печени

Изменения режима дозирования у больных со слабой или умеренной степенью нарушения функции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у больных с тяжелыми нарушениями функции печени нет

Применение в пожилом возрасте

Не требуется коррекции режима дозирования при назначении оксалиплатина пациентам в возрасте старше 65 лет (в т.ч. при применении в комбинации с 5-фторурацилом).

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском возрасте.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Oksaliplatin-Ebeve