Оксалиплатин Лахема

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде порошка белого цвета.

	1 фл.
оксалиплатин	50 мг
-"-	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол.

Флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. Относится к новому классу соединений на основе платины, в которых 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. 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.

При применении с 5-фторурацилом наблюдается синергизм цитотоксического действия.

Препарат может оказывать эмбриотоксическое, тератогенное, кардиотоксическое и нейротоксическое действие. Возможны проявления нефротоксичности при применении препарата в высоких дозах.

Фармакокинетика

Фармакокинетика оксалиплатина после 2-часовой инфузии в дозе 130 мг/м^2 с 3-недельным интервалом для плазмы, ультрафильтрата плазмы и эритроцитов представлена в таблице.

Фармакокинетические параметры	**Плазма**	**Ультрафильтрат плазмы**	**Эритроциты**
$C_{кон}$	3.61 ±0.43	1.21 ±0.10	3.00 + 0.33
C	3.61 ±0.43	1.21 ±0.10	3.25 + 0.49

max			

AUC_{0-48} (мкг/мл × ч)	79.9 ±14.7	8.2 ±2.4	151.0 ±0.49
$AUC_{0-инф.}$ (мкг/мл × ч)	207.0 ±60.9	11.9±4.6	1.326.0 ±570
$T_{1/2\alpha}$	7.3 ±4.9	0.28 ±0.06	589.0 ± 89.9
$T_{1/2\beta}$	239.0 ±54.4	16.3 + 2.9	NA
$T_{1/2\gamma}$	NA	273.0 ±19	NA
V_{ss}(л)	93.4±16.8	582.0 ±261	NA
Клиренс (л/ч)	0.56 ±0.10	10.10± 3.07	0.09±0.03

$C_{кон}$ - концентрация оксалиплатина в конце инфузии;

NA — не применимо

Распределение

В организме оксалиплатин распределяется следующим образом: в виде платины, связанной с белками плазмы, в виде свободной платины в плазме, а также в виде платины, связанной с эритроцитами. Связывание платины с белками плазмы к концу 2-часовой инфузии составляет 70%, через 5 дней возрастает до 95%. Около 37% введенной платины проникает в эритроциты. В результате необратимого связывания платины эритроцитами и белками плазмы, длительность $T_{1/2}$ платины из крови приближается к естественной скорости обновления эритроцитов и белков сыворотки.

Значительной кумуляции оксалиплатина не отмечали даже после 7 циклов химиотерапии.

Метаболизм

Основными метаболитами оксалиплатина являются (транс-1,2-диаминоциклогексан) дихлороплатина, (транс-1,2-диаминоциклогексан) монохлоромоноакваплатина и глутатион (транс-1,2-диаминоциклогексан) платина. Эти метаболиты выводятся из организма с мочой.

Выведение

Процесс элиминации длительный: 33% оксалиплатина выводится в течение 48 ч после 2-часовой инфузии в дозе 130 мг/м^2; около половины общей дозы выводится с мочой в течение 3 дней, незначительное количество выводится с калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Клиренс платины у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучен.

Показания к применению:

— диссеминированный колоректальный рак (в качестве монотерапии или комбинированной терапии в сочетании с фторпиримидинами).

Относится к болезням:

- Рак

Противопоказания:

— нейтропения (<2000/мкл) и/или тромбоцитопения (<100 000/мкл), выявленные до начала терапии;

— периферическая невропатия и функциональные нарушения, выявленные до начала первого курса терапии;

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);

— беременность;

— лактация (грудное вскармливание);

— возраст до 18 лет;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим производным платины или маннитолу в анамнезе.

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушениях функции почек.

Способ применения и дозы:

Препарат применяют только у взрослых. Рекомендованная доза составляет 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии или в комбинации с 5-фторурацилом. Вводят в/в капельно в виде 2-6-часовых инфузий. Гипергидратации при применении оксалиплатина не требуется.

Если оксалиплатин применяется в комбинации с 5-фторурацилом, то вливание оксалиплатина должно предшествовать введению 5-фторурацила.

Повторные введения оксалиплатина производят только при количестве нейтрофилов > 1500/мкл и тромбоцитов > 50 000/мкл.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина

В случае *гематологических нарушений* (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <50 000/мкл) назначение следующего курса откладывают до восстановления 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 <50 000/мкл) дозу оксалиплатина при последующих введениях следует уменьшить с 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 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 парестезия*, следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение 6 часов.

Рекомендации по коррекции дозы оксалиплатина при развитии *нейротоксичности:*

— при симптомах нейротоксичности, вызывающих боль, продолжительностью более, чем 7 дней или при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до следующего цикла, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25%;

— при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, оксалиплатин должен быть отменен;

— при уменьшении выраженности симптомов нейротоксичности после отмены оксалиплатина, можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

При развитии *стоматита и/или мукозитов* 2 и более степени токсичности, лечение оксалиплатином должно быть приостановлено до их купирования или снижения проявлений токсичности до 1 степени.

В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности и переносимости препарата у **пациентов с умеренными нарушениями функции почек**, перед применением оксалиплатина следует оценить соотношение пользы и риска терапии. У данной категории пациентов терапия может быть начата с рекомендованной дозы, под тщательным контролем функции почек. При **легких нарушениях функции почек** коррекция дозы Оксалиплатина Лахема не требуется.

Пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Профиль безопасности оксалиплатина при монотерапии или при комбинации с 5-фторурацилом у **пациентов старше 65 лет** аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет.

Правила приготовления инфузионного раствора и обращения с препаратом

При приготовлении и при введении препарата нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.

Не растворять и не разбавлять 0.9% раствором натрия хлорида и не смешивать с другими солевыми (щелочными) растворами или растворами, содержащими хлориды.

Для растворения лиофилизата следует использовать воду для инъекций или 5% раствор глюкозы. При этом во флакон с 50 мг препарата Оксалиплатин Лахема добавляют 10 мл растворителя, а во флакон со 100 мг - 20 мл для получения раствора с концентрацией 5 мг/мл.

Непосредственно после растворения лиофилизата следует приступить к приготовлению раствора для инфузий.

Для приготовления инфузионного раствора растворенный препарат разбавляют в 250 мл (для флаконов с 50 мг препарата) или в 500 мл (для флаконов с 100 мг препарата) 5% раствора глюкозы (концентрация полученного раствора не менее 0.2 мг/мл). Инфузионный раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления. Инфузионный раствор остается стабильным в течение 24 ч при температуре от 2° до 8°С.

Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению. Использовать можно только прозрачный раствор.

Раствор оксалиплатина не следует смешивать в одной и той же инфузионной системе с другими препаратами, особенно с 5-фторурацилом и кальция фолинатом.

Препарат нельзя вводить неразбавленным.

Побочное действие:

Градация частоты побочных реакций: 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), включая единичные сообщения.

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

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, стоматит, мукозит, боли в области желудка, запор, потеря аппетита; часто - диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, икота; иногда - кишечная непроходимость; редко - колит, включая случаи псевдомембранозного колита.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - периферическая нейросенсорная невропатия, нарушения чувствительности, головная боль, астения; часто - головокружение, менингизм, депрессия, бессонница; иногда - повышенная нервозность; редко - дизартрия.

Нейротоксичность является ограничивающим дозу побочным явлением. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы оксалиплатина. Функциональные нарушения, которые выражаются трудностью выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорного повреждения. Риск функциональных нарушений для суммарной дозы 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 неврологические симптомы улучшаются или совсем проходят после прекращения лечения. Однако у 3% больных через 3 года после окончания лечения наблюдались или устойчивые локализованные 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 холодом. 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 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 бронхорасширяющих средств. Увеличение времени инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяют уменьшить частоту этого синдрома.

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

Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель, одышка; часто - ринит, инфекции верхних дыхательных путей; редко - фиброз легких.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - боли за грудиной, тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - гематурия, дизурия.

Дерматологические реакции: очень часто - алопеция, кожные высыпания; часто - шелушение кожи ладоней и стоп, эритематозные высыпания, повышенная потливость, нарушения со стороны ногтей.

Со стороны органов чувств: очень часто - нарушения вкуса; часто - конъюнктивит, нарушения зрения; редко - транзиторное снижение остроты зрения, выпадение полей зрения, снижение слуха, неврит слухового нерва.

Аллергические реакции: часто - сыпь (особенно крапивница), конъюнктивит или ринит; редко (при применении монотерапии) или часто (в комбинации с 5-фторурацилом ± кальция фолинат) - бронхоспазм, ангионевротический отек, артериальная гипотензия и анафилактический шок.

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

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - повышение уровня ЩФ , активности печеночных ферментов, содержания билирубина, ЛДГ, гипокалиемия, нарушения содержания натрия и глюкозы в сыворотке крови; часто - повышение содержания сывороточного креатинина.

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

Передозировка:

Симптомы: усиление побочных эффектов препарата, таких как периферическая невропатия, миелосупрессия, диарея и мукозит.

Лечение: проведение симптоматической терапии, регулярный контроль картины крови. Специфического антидота нет.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщинам детородного возраста и мужчинам во время лечения оксалиплатином следует использовать надежные способы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы 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.

Фармацевтическое взаимодействие

Фармацевтически несовместим с 0.9% раствором натрия хлорида и другими солевыми (щелочными) растворами или растворами, содержащими хлориды.

Особые указания и меры предосторожности:

Введение оксалиплатина следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Постоянный контроль за возможными токсическими эффектами при лечении оксалиплатином обязателен.

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

Перед началом каждого цикла терапии препаратом Оксалиплатин Лахема следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности.

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

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

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 Лахема в комбинации с 5-фторурацилом.

Пациентов с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе следует контролировать на наличие аллергических симптомов. В случае реакции на оксалиплатин, подобной анафилактической, инфузию следует немедленно прервать и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Дальнейшее применение препарата Оксалиплатин Лахема 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.

При использовании препарата Оксалиплатин Лахема следует соблюдать все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании лиофилизата или раствора препарата Оксалиплатин Лахема на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно и тщательно промыть водой.

При нарушениях функции почек

Противопоказано применение препарата при тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин).

В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности и переносимости препарата **у пациентов с умеренными нарушениями функции почек**, перед применением оксалиплатина следует оценить соотношение пользы и риска терапии. У данной категории пациентов терапия может быть начата с рекомендованной дозы, под тщательным контролем функции почек. **При легких нарушениях функции почек** коррекция дозы Оксалиплатина Лахема не требуется.

При нарушениях функции печени

Пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Применение в пожилом возрасте

Профиль безопасности оксалиплатина при монотерапии или при комбинации с 5-фторурацилом у **пациентов старше 65 лет** аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям и подросткам до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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