Оксиплат



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде компактной массы или порошка от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
оксалиплатин	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 450 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся 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. Он эффективен также при лечении опухолей, устойчивых к цисплатину. Действие проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. При применении с 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

Распределение, метаболизм, выведение

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 по тканям или выводятся почками.

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности наблюдается значительное снижение клиренса оксалиплатина с 17.55±2.18 л/ч до 9.95±1.91 л/ч. Влияние тяжелой почечной недостаточности на клиренс платины не изучено.

Показания к применению:

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

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

— рак яичников в качестве терапии 2-й линии.

Относится к болезням:

- Опухоли
- Рак
- Рак яичников

Противопоказания:

— нейтропения (<2×10^9/л) и/или тромбоцитопения (<100×10^9/л), выявленные до начала первого курса терапии;

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

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

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— возраст до 18 лет;

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

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушениях функции почек, тяжелых нарушениях функции печени.

Способ применения и дозы:

Оксалиплатин назначают только **взрослым** в виде в/в инфузии в течение 2-6 ч. При применении оксалиплатина не требуется проведение гипергидратации. При применении в комбинации с фторурацилом оксалиплатин следует вводить раньше, чем фторурацил.

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

Лечение диссеминированного колоректальиого рака - по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии или в комбинации с 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 производят только при количестве нейтрофилов более 1.5×10^9/л и тромбоцитов более 50×10^9/л.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина

При гематологичеких нарушениях (количество нейтрофилов < 1.5×10^9/л и/или тромбоцитов < 50×10^9/л), проведение следующего курса откладывают до восстановления нормальных лабораторных показателей.

При развитии диареи IV степени токсичности (по шкале ВОЗ), нейтропении III-IVстепени (количество нейтрофилов <1×10^9/л), тромбоцитопении III-IVстепени (количество тромбоцитов 50×10^9/л) доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена с 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 при терапии диссеминированного колоректального рака и рака яичников; до 75 мг/м^2 при адьювантной терапии колоректального рака в дополнение к обычному снижению дозы фторурацила в случае их комбинированного применения.

Больным, 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 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 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 II и более степени токсичности, лечение оксалиплатином должно быть приостановлено до их купирования или снижения проявлений токсичности до I степени.

Данных по применению оксалиплатина у **больных с тяжелой степенью нарушения функции почек** нет. В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности и переносимости препарата у **больных с умеренной степенью нарушения функции почек**, перед применением препарата следует взвесить отношение польза/риск для больного. Терапия у данной категории больных может быть начата с рекомендованной дозы, под тщательным контролем функции почек. При **легкой степени нарушения функции почек** коррекции дозы оксалиплатина не требуется.

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

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

Правила приготовления и введения раствора

При приготовлении и введения раствора нельзя применять материалы, содержащие алюминий.

Для приготовления инфузионного раствора полученный раствор разбавляют 5% раствором декстрозы до объема 250-500 мл. Концентрация полученного раствора оксалиплатина должна составлять от 0.2 до 0.7 мг/мл; при этом 0.7 мг/мл - наиболее высокая концентрация, применяемая в клинической практике при дозе 85 мг/м^2.

Для растворения препарата применяются следующие растворители: вода для инъекций или 5% раствор декстрозы. 10 мг или 20 мг растворителя добавляют во флакон для получения раствора оксалиплатина с концентрацией 2.5 мг/мл или 5.0 мг/мл. Раствор нельзя применять неразбавленным.

Раствор нельзя смешивать с 0.9% раствором натрия хлорида и другими солевыми (щелочными) растворами.

Раствор нельзя смешивать и назначать одновременно в одной инфузионной системе с другими препаратами (в особенности с фторурацилом, трометамолом и препаратами кальция фолината, содержащими трометамол в своем составе), щелочными растворами или растворами, содержащими хлориды.

Оксалиплатин может назначаться 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.

Приготовленный препарат должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. В противном случае раствор препарата применять нельзя. Раствор препарата применяют сразу же после приготовления.

Препарат предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата должен быть уничтожен.

В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено.

Побочное действие:

Градация частоты побочных реакций: 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 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 рефлекс, кишечное кровотечение, икота, метаболический ацидоз, панкреатит; нечасто - паралитический илеус, кишечная непроходимость; редко - колит, включая случаи псевдомембранозного колита.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко - синусоидальная обструкция портального кровотока, пелиоз

печени, нодулярная регенеративная гиперплазия печеночной ткани, перисинусоидальный фиброз; клинические осложнения проявляются портальной гипертензией и/или повышением активности печеночных трансаминаз.

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

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, боль в области грудной клетки; редко - интерстициальная пневмония, фиброз легких.

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

Со стороны мочевыделительыой системы: часто - гематурия, дизурия, гемолитико-уремический синдром, острый тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

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, неврит зрительного нерва, снижение слуха, неврит слухового нерва.

Аллергические реакции: редко (при применении монотерапии) или часто (в комбинации с 5-фторурацилом и кальция фолинат) - бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение АД, анафилактический шок. Часто отмечались случаи таких аллергических проявлений, как сыпь (в особенности крапивница), конъюнктивит или ринит.

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

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - гипокалиемия, гипонатриемия, гипергликемия, повышение уровня ЩФ, активности печеночных ферментов, содержания билирубина, ЛДГ; часто - повышение содержания сывороточного креатинина.

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

Передозировка:

Симптомы: в случае передозировки возможно усиление описанных побочных эффектов (миелосупрессия, нейротоксичность, диарея, тошнота, рвота).

Лечение: гематологический контроль; проводят симптоматическую терапию. Антидот неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Оксалиплатин противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

In vitro не отмечено связывания оксалиплатина с белками плазмы крови при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом, вальпроевой кислотой.

При применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом отмечается синергическое цитотоксическое действие in vitro и in vivo.

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

Оксалиплатин фармацевтически не совместим с 0.9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими хлориды, а также щелочными растворами.

Особые указания и меры предосторожности:

Оксалиплатин должен применяться только в специализированных отделениях онкологии и под наблюдением квалифицированного клинического онколога.

С осторожностью следует назначать оксалиплатин пациентам с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе. В случае развития анафилактических реакций инфузию препарата следует немедленно прервать и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Повторное применение оксалиплатина противопоказано.

Регулярно (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 введения и в ходе лечения следует проводить неврологическое обследование пациентов на предмет выявления признаков нейротоксичности, особенно в случае применения оксалиплатина с другими препаратами, оказывающими специфическое токсическое влияние на нервную систему. Больных следует проинформировать о возможности сохранения симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут сохраняться до 3 лет после окончания применения препарата в целях адъювантной терапии.

При появлении респираторных симптомов (сухой кашель, диспноэ, хрипы или выявление легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании), лечение оксалиплатином 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 оксалиплатина в комбинации с фторурацилом.

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

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

При введении препарата медицинский персонал должен использовать защитную одежду, включая обычные хирургические перчатки, маску и очки. При попадании концентрата оксалиплатина, его раствора или раствора для инфузии на кожу, слизистые оболочки следует немедленно и тщательно смыть его водой. В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу.

В отношении всех предметов, которые использовались для растворения, разбавления и введения оксалиплатина, следует соблюдать стандартные приемы по уничтожению цитотоксических веществ.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований по влиянию оксалиплатина на скорость психомоторных реакций не проводилось. Но так как на фоне применения оксалиплатина могут развиться тошнота, рвота, головокружение и другие неврологические симптомы, влияющие на общее состояние, от вождения автомобиля и работы с другими механизмами на этот период рекомендуется воздержаться.

При нарушениях функции почек

Данных по применению оксалиплатина у больных с тяжелой степенью нарушения функции почек нет. В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности и переносимости препарата у больных с умеренной степенью нарушения функции почек, перед применением препарата следует взвесить отношение польза/риск для больного. Терапия у данной категории больных может быть начата с рекомендованной дозы, под тщательным контролем функции почек. При легкой степени нарушения функции почек коррекции дозы оксалиплатина не требуется.

При нарушениях функции печени

Изменения режима дозирования у больных со слабой или умеренной формой недостаточности 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 старше 65 лет (в т.ч. при применении в комбинации с фторурацилом).

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 18 лет.

Условия хранения:

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

Приготовленный раствор для инфузии можно хранить от 24 до 48 ч при температуре от 2° до 8°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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