МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПЛАКСАТ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000001-270820
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Плаксат

Международное непатентованное наименование: оксалиплатин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон дозировкой 50 мг содержит: действующее вещество: оксалиплатин 50,00 мг; вспомогательное вещество: лактозы моногидрат 450,00 мг.

1 флакон дозировкой 100 мг содержит: действующее вещество: оксалиплатин 100,00 мг; вспомогательное вещество: лактозы моногидрат 900,00 мг.

Описание

Белая или почти белая спрессованная или пористая масса, или кусочки.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - алкилирующее соединение

Код АТХ: L01XA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном (ДАЦГ).

Оксалиплатин представлен единственным энантиомером - цис-[оксалато(транс-1-1,2-ДАЦГ) платина].

Оксалиплатин проявляет широкий спектр цитотоксического действия *in vitro* и противоопухолевой активности *in vivo* на различных моделях опухолей, включая модель колоректального рака человека. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных устойчивых к цисплатину культурах клеток.

В комбинации с фторурацилом препарат оказывает синергическое цитотоксическое действие *in vitro* и *in vivo.*

Механизм действия

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные водные производные оксалиплатина, взаимодействуя с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) путем образования меж- и внутритяжевых мостиков, подавляют синтез ДНК, что обусловливает цитотоксичность и противоопухолевый эффект.

Фармакокинетика

Всасывание

Фармакокинетика отдельных активных производных не определена. Ниже приведены фармакокинетические показатели для ультрафильтрованной платины, представляющей собой смесь всех несвязанных, активных и неактивных соединений платины после двухчасовой инфузии оксалиплатина в дозе 130 мг/м^2 поверхности тела каждые 3 недели в течение 1-5 циклов или в дозе 85 мг/м^2 поверхности тела каждые 2 недели в течение 1-3 циклов.

Таблица.

Обобщенные результаты фармакокинетических параметров платины в ультрафильтрате после нескольких введений оксалиплатина в дозе 85 мг/м^2 поверхности тела каждые две недели или в дозе 130 мг/м^2 поверхности тела каждые три недели

Доза	Максимальная концентрация в плазме крови (Смах), мкг/мл	Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация» время» (AUC_{0-48}), мкг*ч/мл	AUC, мкг*ч/мл	α-период полувыведения ($t_{1/2}\alpha$), ч	β-период полувыведения ($t_{1/2\beta}$), ч	γ-период полувыведения ($t_{1/2\gamma}$), ч	Объем распределения (V_{ss}), л	Клиренс (CL), л/ч
85 мг/м^2								
Средние показатели	0,814	4,190	4,68	0,43	16,80	391	440	17,40
Стандартное отклонение	0,1936	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 мг/м^2								
Средние показатели	1,210	8,200	11,90	0,28	16,30	273	582	10,10
Стандартное отклонение	0,100	2,400	4,60	0,06	2,90	19	261	3,07

Средние значения AUC_{0-48} и C_{max} были определены на 3-ем цикле (85 мг/м^2) или на 5-ом цикле (130 мг/м^2).

Средние значения AUC, V_{ss}, CL были определены на I-ом цикле.

Определение показателей конечной концентрации C_{max}, AUC, AUC_{0-48}, V_{ss} и CL выполнено некомпартментным анализом.

Определение показателей $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\gamma}$ выполнено компартментным анализом (комбинация циклов 1-3).

Распределение

В конце 2-часового внутривенного введения оксалиплатина 15 % платины находятся в системном кровотоке, а остальные 85 % быстро распределяются по тканям или выводятся через почки. Вследствие необратимого связывания с эритроцитами и альбумином плазмы крови периоды полувыведения платины в этих соединениях близки ко времени естественного обновления эритроцитов и альбумина плазмы крови. При введении оксалиплатина каждые 2 недели в дозе 85 мг/м^2 поверхности тела и каждые 3 недели в дозе 130 мг/м^2 поверхности тела кумуляции платины в ультрафильтрате плазмы крови (УФП) не наблюдается, а равновесное состояние достигается уже после первого курса терапии.

Индивидуальная и межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических показателей обычно небольшая.

Метаболизм

Биотрансформация *in vitro* считается результатом бесферментной деградации. Не выявлено признаков цитохром Р450-опосредованного метаболизма ДАЦГ кольца. В организме человека оксалиплатин интенсивно биотрансформируется, и после окончания 2-часовой инфузии препарата неизменный оксалиплатин не определяется в УФП. В системном кровообращении были индентифицированы несколько цитотоксических продуктов биотрансформации оксалиплатина, в частности монохлор-, дихлор- и диакво-ДАЦГ соединения платины.

Выведение

Производные платины выводятся в основном через почки, преимущественно в течение первых 48 часов после введения препарата. К 5-му дню около 54 % всей дозы обнаруживается в моче и <3 % - в кале.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Влияние нарушения функции почек на распределение оксалиплатина было изучено у пациентов с различными степенями почечной недостаточности. Оксалиплатин вводили в дозе 85 мг/м^2 в контрольной группе пациентам с нормальной функцией почек (CLcr

(клиренс креатинина) > 80 мл/мин, n =12) и пациентам с легкой (CLcr = от 50 до 80 мл/мин, n =13) и средней (CLcr = от 30 до 49 мл/мин, n =11) степенями нарушения функции почек, а также в дозе 65 мг/м^2 у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (CLcr < 30 мл/мин, n =5). Медиана количества циклов терапии составила 9, 4, 6 и 3, соответственно, и данные по фармакокинетике на фоне 1 цикла терапии были получены у 11, 13, 10 и 4 пациентов, соответственно.

Было отмечено увеличение AUC платины, AUC/доза в УФП и снижение общего и почечного CL и V_{ss} с увеличением степени выраженности нарушения функции почек, в особенности в небольшой группе пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек: точечная оценка (90% ДИ (доверительный интервал)) оцененных средних отношений в зависимости от состояния функции почек по сравнению с нормальной функцией почек для AUC/доза составила: 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) и 4,81 (3,49; 6,64) для пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенями нарушения функции почек, соответственно.

Выведение оксалиплатина значимо коррелировало с клиренсом креатинина (КК). Общий клиренс платины в УФП составил 0.74 (0,59; 0,92), 0.43 (0,33; 0,55) и 0,21 (0,15; 0,29), а V_{ss} 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) и 0,27 (0,20; 0,36) для пациентов с легкой, средней и тяжелой степенями почечной недостаточности, соответственно. Общий клиренс платины в УФП был, таким образом, снижен на 26 % в случае легкой, на 57 % в случае умеренной и на 79 % в случае тяжелой степени нарушения функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией, соответственно.

Почечный клиренс платины в УФП был снижен у пациентов с почечной недостаточностью на 30 % в случае легкой, на 65 % в случае средней и на 84 % в случае тяжелой степени нарушения функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией.

Наблюдалось увеличение $t_{1/2\beta}$ платины в УФП при нарастании степени нарушения функции почек, в основном в группе тяжелой степени почечной недостаточности. Несмотря на небольшое количество пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, эти данные представляют интерес, их необходимо учитывать при назначении оксалиплатина данной группе пациентов.

Показания к применению

- Адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С по классификации Дюка) после радикальной резекции первичной опухоли в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом;

- диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом);
- метастатический колоректальный рак (в качестве терапии первой линии в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом);
- рак яичников (в качестве терапии 2-й линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к оксалиплатину или другим компонентам препарата, а также другим производным платины;
- миелосупрессия (число нейтрофилов <2000/мкл и/или тромбоцитов <100000/мкл) до начала первого курса лечения;
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Тяжелые нарушения функции почек (КК <30 мл/мин) (требуется мониторирование функции почек и коррекция режима дозирования, см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или у пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT; при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомагниемия) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При одновременном применении с препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

На настоящий момент нет доступной информации о безопасности применения оксалиплатина у беременных женщин. В исследованиях на животных наблюдали репродуктивную токсичность. Применение препарата Плаксат противопоказано у женщин во время беременности.

Необходимо применять надежные меры контрацепции во время лечения и после его

прекращения в течение 4 месяцев для женщин и в течение 6 месяцев для мужчин.

Период грудного вскармливания

Выделение в грудное молоко женщин не было изучено. Во время лечения препаратом Плаксат кормление грудью противопоказано.

Фертильность

Препарат Плаксат обладает свойством угнетать фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат Плаксат применяется только у взрослых.

Режим дозирования

Адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С по классификации Дюка) после радикальной резекции первичной опухоли в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом: внутривенно по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в течение 12 циклов (6 месяцев).

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

Лечение метастатического колоректального рака (в качестве терапии первой линии в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом): внутривенно по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом (до прогрессирования заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

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

При применении данной комбинации, инфузия оксалиплатина всегда должна проводиться после введения бевацизумаба, но предшествовать введению фторурацила.

Лечение рака яичников (в качестве терапии 2-й линии): внутривенно по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Режимы дозирования других препаратов при их комбинации с оксалиплатином см. в инструкциях по применению этих препаратов.

Способ применения

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

Внутривенная инфузия препарата Плаксат проводится через инфузионную систему в периферические вены или через центральный венозный катетер одновременно с

внутривенной инфузией кальция фолината в 5 % растворе декстрозы в течение 2-6 ч с помощью Y-образной системы для внутривенного 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 емкости 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 гипергидратации.

Повторные введения оксалиплатина производят только при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >75000/мкл.

Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <75000/мкл) после цикла химиотерапии или до начала лечения (до первого цикла лечения) следующий цикл или первый цикл откладывают до восстановления количества форменных элементов крови до приемлемых значений (до количества нейтрофилов >1500/мкл и/или тромбоцитов >75000/мкл). До начала лечения и перед каждым следующим циклом должен проводиться общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов <1000/мкл), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов < 1000/мкл] с однократным повышением температуры тела > 38,3 °С или устойчивым повышением температуры тела >38 °С в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов <50000/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 нейропатии) рекомендуются следующие изменения режима дозирования, исходя из их продолжительности и выраженности:

- при неврологических симптомах, наблюдающихся у пациента в течение 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 нарушением функции почек легкой и средней степенью тяжести рекомендуемая доза препарата Плаксат составляет 85 мг/м^2. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м^2.

Пациенты с нарушением функции печени

Изменения 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.

Инструкция по приготовлению раствора

При приготовлении и при введении препарата Плаксат запрещено использовать иглы и другое оборудование, содержащее алюминий. Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители. Не разводить 0,9 % раствором натрия хлорида и не смешивать с другими щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Восстановленны й раствор

Для восстановления раствора используют исключительно воду для инъекций или 5 % раствор декстрозы согласно нижеприведенной таблице.

Дозировка оксалиплатина	**50 мг**	**100 мг**
Количество растворителя	10 мл	20 мл

Концентрация полученного раствора	5 мг/мл	5 мг/мл

Восстановленный раствор должен быть сразу разведен 5 % раствором декстрозы.

Готовый раствор для инфузий

Необходимое количество восстановленного раствора разводят в 250-500 мл 5% раствора декстрозы для получения концентрации оксалиплатина не менее 0,2 мг/мл.

Препарат Плаксат в виде раствора для инфузий рекомендуется ввести сразу после приготовления.

Если раствор не был введен сразу же после приготовления, его можно хранить в течение 24 часов при температуре от +2 °С до +8 °С.

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

Нельзя вводить восстановленный раствор без последующего разведения.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: *очень часто* (>1/10), *часто* (>1/100, <1/10); *нечасто* (>1/1000, <1/100); *редко* (>1/10000, <1/1000); *очень редко* (<1/10000), включая отдельные сообщения; *частота неизвестна* (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто

- Повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела.

Часто

- Гиперкреатининемия, снижение массы тела.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто

- Инфекции.

Часто

- Инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы).

Нечасто

- Сепсис (включая летальные исходы).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто

- Анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения.

Частота возникновения указанных побочных эффектов увеличивается при лечении препаратом Плаксат (85 мг/м^2 каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией препаратом Плаксат 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 <50000/мкл) возникали с одинаковой частотой (<5 % пациентов, когда препарат Плаксат применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом).

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов <1000/мкл) возникала с большей частотой при применении препарата Плаксат в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией препаратом Плаксат (40% по сравнению с <3% пациентов).

Часто

- Фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень).

Редко

- Иммуно-аллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто

- Тошнота, рвота, диарея, запор.

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

- Стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек).
- Боли в животе.

Часто

- Диспепсия.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
- Желудочно-кишечное кровотечение.

- Кровотечение из прямой кишки.

Редко

- Колит, включая псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile.*
- Панкреатит.

Нарушения 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 и/или повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто

- Острые нейросенсорные проявления.

Эти симптомы обычно возникают в конце 2-часовой инфузии препарата Плаксат 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 (без стридора или свистящего дыхания).

Другие, иногда встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, как ассоциирующиеся с вышеперечисленными нежелательными явлениями, так и 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 нейропатия.

Лимитирующей токсичностью препарата Плаксат является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85% - 95% пациентов).

Длительность этих симптомов (выраженность которых обычно уменьшается между циклами лечения) возрастает с увеличением количества проведенных циклов терапии. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел «Способ применения и дозы. Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений при кумулятивной дозе 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).
- Головная боль.

Часто

- Головокружение.
- Менингизм.

Редко

- Дизартрия.
- Исчезновение глубоких сухожильных рефлексов.
- Симптом Лермитта.
- Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения психики

Часто

- Депрессия.
- Бессонница.

Нечасто

- Нервозность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто

- Боли в спине.

В случае появления данной нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, так как имелись редкие сообщения о его развитии.

Часто

- Артралгия.
- Боль в костях.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто

- Одышка.
- Кашель.

Часто

- Икота.
- Легочная эмболия.

Редко

- Острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом; легочный фиброз (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто

- Носовое кровотечение.

Часто

- «Приливы».
- Тромбоз глубоких вен.
- Тромбоэмболия (включая легочную эмболию).
- Повышение артериального давления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто

- Гематурия.
- Дизурия.

Очень редко

• Острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто

• Поражение кожи.

Часто

• Алопеция (менее чем у 5 % пациентов при монотерапии).

• Эритематозная сыпь.

• Ладонно-подошвенная эритродизестезия.

• Повышенная потливость.

• Изменения со стороны ногтей.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко

• Преходящее снижение остроты зрения; сужение полей зрения, неврит зрительного нерва.

• Преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто

• Ототоксичность.

Редко

• Глухота.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень часто

• Аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит.

• Анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке и анафилактический шок.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто

• Повышенная утомляемость.

• Лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее), или, возможно, вследствие иммунологических механизмов.

• Астения.

- Реакции в месте введения.

Сообщалось о развитии реакций в месте введения препарата, включая боль, гиперемию, отек и тромбоз. Экстравазация (попадание инфузируемого 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 Плаксат вводится через периферическую вену.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто

- Анорексия, гипергликемия, гипернатриемия.

Часто

- Гипокальциемия.

Постмаркетинговый опыт

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частота неизвестна

- Септический шок (включая летальные исходы).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна

- Гемолитико-уремический синдром.
- Аутоиммунная панцитопения.
- Панцитопения.
- Вторичная лейкемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна

- Судороги.
- Цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна

- Удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом.
- Острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда, коронарный артериоспазм и остановку сердца (см. раздел «Особые указания»).
- Сердечные аритмии, включая брадиаритмию, тахикардию и фибрилляцию предсердий (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна

- Ларингоспазм.
- Пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота неизвестна

- Ишемия кишечника (включая летальные исходы) (см. раздел «Особые указания»).
- Эзофагит.
- Язва двенадцатиперстной кишки и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (включая летальные исходы) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна

- Рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна

- Отсроченная реакция гиперчувствительности.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Гиперчувствительный васкулит.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

- Падения и связанные с падением травмы.

Комбинированная терапия оксалиплатина с фторурацилом/калъция фолинатом (FOLFOX) и бевацизумабом

Безопасность применения комбинации оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолинатом (FOLFOX) и бевацизумабом в качестве терапии первой линии была оценена у 71 пациента с метастатическим колоректальным раком (исследование TREE).

В дополнение к нежелательным реакциям, ожидаемым в результате применения режима FOLFOX, нежелательные реакции при комбинации FOLFOX с бевацизумабом включали кровотечения, протеинурию, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальную гипертензию.

Для более подробной информации, касающейся безопасности применения бевацизумаба, см. соответствующую инструкцию по применению этого препарата.

Передозировка

Симптомы

При передозировке усиливаются дозозависимые побочные эффекты. Аллергические реакции, описанные в разделе *Побочное действие,* не зависят от дозы препарата Плаксат.

Лечение

Антидот к оксалиплатину неизвестен. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом и строгий контроль гематологических показателей. Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (из-за риска развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»). В случае комбинации с такими лекарственными средствами необходимо тщательно контролировать интервал QT при проведении ЭКГ (см. раздел «Особые указания»).

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными средствами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (из-за повышенного риска развития рабдомиолиза, см. раздел «Особые указания»).

Препарат Плаксат фармацевтически несовместим с 0,9 % раствором натрия хлорида и другими солевыми (щелочными) растворами или растворами, содержащими хлориды.

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

Особые указания

Препарат Плаксат должен применяться 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 (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Плаксат следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и

показателей функции почек и печени.

В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности применения препарата у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек, рекомендовано перед применением препарата тщательно соотнести риск и пользу. Необходимо строго контролировать функцию почек, и первоначальная доза оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек должна составлять 65 мг/м^2.

При применении препарата Плаксат аллергические реакции могут возникать во время любого цикла. В случае развития подобных анафилактических реакций на препарат Плаксат, его инфузия должна быть немедленно прекращена и следует сразу же начать соответствующую симптоматическую терапию. В этом случае повторное введение препарата Плаксат противопоказано.

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

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина при нейротоксичности, гематологических и желудочно-кишечных проявлениях токсичности приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивого сохранения симптомов периферической сенсорной нейропатии 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 Плаксат.

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 с помощью дополнительных исследований наличия интерстициального поражения 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, обструкции тонкого кишечника и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Плаксат и фторурацила.

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

При применении препарата Плаксат сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, включая летальные исходы. В случае развития ишемии кишечника следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

Если оксалиплатин комбинируется с фторурацилом (с кальция фолинатом или без него), при развитии токсичности, связанной с фторурацилом, следует применять обычную в этих случаях коррекцию дозы фторурацила (см. инструкцию по применению фторурацила).

Признаками и симптомами синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии могут быть головная боль, нарушение умственных способностей, судороги, нарушения зрения (от расплывчатости изображения до слепоты), сочетающиеся или нет с повышением артериального давления (см. раздел «Побочное действие»). Диагноз синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

При лечении препаратом Плаксат сообщалось о развитии таких побочных эффектов как сепсис, нейтропенический сепсис или септический шок (включая летальные исходы) (см. раздел «Побочное действие»). Применение препарата следует прекратить в случае развития любого из перечисленных состояний.

При применении препарата Плаксат сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, включая летальные исходы. При развитии данного состояния следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

Гемолитико-уремический синдром является жизнеугрожающим побочным эффектом. Применение оксалиплатина должно быть прекращено при появлении первых симптомов

микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение концентраций билирубина, креатинина, азота мочевины, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа.

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, вызываемого оксалиплатином.

При применении оксалиплатина возможно развитие удлинения интервала QT (см. раздел «Побочное действие»), которое может привести к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом. У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT; при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомагниемия) препарат Плаксат следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.

При применении оксалиплатина отмечалось развитие острого коронарного синдрома (включая инфаркт миокарда, коронарный артериоспазм и остановку сердца) и сердечных аритмий (включая брадиаритмию, тахикардию и фибрилляцию предсердий). В случае развития острого коронарного синдрома или сердечных аритмий может потребоваться перерыв или прекращение лечения с помощью препарата Плаксат на основе индивидуальной оценки соотношения предполагаемой пользы и возможного риска для пациента. Боль в груди или учащенное сердцебиение могут быть симптомами сердечного приступа. В случае возникновения подобных симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью для проведения обследования и получения соответствующего лечения.

При применении препарата Плаксат отмечалось развитие рабдомиолиза, включая летальные исходы. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение препаратом Плаксат должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с препаратом Плаксат лекарственных препаратов, которые

могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При применении препарата Плаксат возможно развитие язвы двенадцатиперстной кишки и ее потенциальных осложнений, таких как язвенное кровотечение и перфорация язвы, которые могут быть летальными. В случае развития язвы двенадцатиперстной кишки лечение препаратом Плаксат необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

Препарат Плаксат нельзя вводить внутрибрюшинно, так как при таком введении может развиться кровотечение в брюшную полость.

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

Женщинам и мужчинам во время лечения оксалиплатином и после окончания лечения в течение 4 месяцев для женщин и 6 месяцев для мужчин следует использовать надежные методы контрацепции.

При обращении с оксалиплатином должны соблюдаться все обычные рекомендации по обращению с цитотоксическими препаратами. При попадании оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки их следует немедленно и тщательно промыть водой.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможном влиянии этих явлений на их способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг, 100 мг.

По 50 мг и 100 мг в стеклянный флакон (Ph. Eur. боросиликатное стекло, тип I), герметично укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой с силикатным наполнителем (Ph. Eur., тип I) и обкатанный алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском. Флаконы могут быть покрыты прозрачным защитным слоем из термоусадочной пленки. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Актавис Групп ПТС ехф., Исландия.

Производитель

С.К. Синдан-Фарма С.Р.Л., 11й Йон Михалаче бульвар, сектор 1, 011171, Бухарест, Румыния;

Актавис Италия С.П.А., Виа Пастор, 10-20014 Нервиано (Милан), Италия

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7(495)644-22-34

Факс: +7(495)644-22-35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации  И.Е. Крючкова