МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ГЕССЕДИЛ

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: _____

Торговое название: ГЕССЕДИЛ
МНН: оксалиплатин
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Состав: Действующее вещество: 50 мг или 100 мг оксалиплатина в одном флаконе (5 мг оксалиплатина в 1 мл восстановленного раствора для инфузий). Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 450 мг/900 мг.
Описание: Лиофилизат от белого до сероватого цвета

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - алкилирующее соединение
Код АТХ: L01XA 03

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 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-го 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-му дню около 54% всей дозы обнаруживается 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

— адъювантная терапия колоректального рака III стадии (С по Дьюку) после радикальной резекции первичной опухоли в комбинации с фторурацилом/ кальция фолинатом;
— диссеминированный колоректальный рак в виде монотерапии или комбинированной терапии в комбинации с фторурацилом/ кальция фолинатом;
— рак яичников (в качестве второй линии терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу и/или компонентам препарата.
- миелосупрессия (число нейтрофилов <2000/мкл и/или тромбоцитов <100 000/мкл) до начала первого курса терапии;
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса терапии;
- выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- беременность и период лактации (грудное вскармливание);
- детский возраст (ввиду отсутствия достаточных клинических данных)

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ следует назначать препарат при нарушениях функции почек, тяжелых нарушениях функции печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Противопоказано применять оксалиплатин во время беременности и в период кормления грудью, а также женщинам детородного возраста, не использующим эффективные методы контрацепции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат назначают только **взрослым** внутривенно капельно в течение 2-6 ч. Введение оксалиплатина не требует предварительной гидратации. Если оксалиплатин применяется в комбинации с фторурацилом, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.

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

Лечение диссеминированного колоректального 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 1500/мкл и тромбоцитов более 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 лабораторных показателей.

При развитии диареи IV степени токсичности (по шкале ВОЗ), нейтропении III-IV степени (количество нейтрофилов <1000/мкл), тромбоцитопении III-IV степени (количество тромбоцитов <50000/мкл) 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 адъювантной 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 степенью нарушения функции печени** не требуется. Данных по применению оксалиплатина у **больных с тяжелыми нарушениями функции печени** нет.

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

Правила приготовления и введения раствора

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

Для приготовления инфузионного раствора оксалиплатин разбавляют 250-500 мл 5% раствора декстрозы. 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 приготовления раствора препарата должны применяться 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 фторурацилом, трометамолом и препаратами кальция фолината, содержащими трометамол в своем составе), щелочными растворами или растворами, содержащими хлориды.

Оксалиплатин следует всегда вводить до введения фторурацила.

Оксалиплатин может назначаться совместно с инфузиями кальция фолината. В этом случае препараты не следует смешивать в одной емкости для инфузии. Кальция фолинат не должен содержать трометамол в качестве вспомогательного вещества и для проведения инфузии его следует разводить с использованием 5% раствора декстрозы, но ни в коем случае не следует использовать растворы, содержащие натрия хлорид, или щелочные растворы.

Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. В противном случае раствор препарата применять нельзя.

Раствор препарата применяют сразу же после приготовления. В случае, когда раствор не используется сразу после приготовления, время хранения и условия хранения раствора до его использоваться определяются на усмотрение пользователя и не должны превышать 24 часов при температуре 2°С - 8°С в контролируемых асептических условиях.

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

В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: очень часто (>1/10); часто (>1/100, ≤1/10); нечасто (>1/1000, ≤1/100); редко (>1/10 000, ≤1/1000); очень редко (≤1/10 000), включая отдельные сообщения.

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 пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, стоматит/мукозит, боли в области живота, запор, потеря аппетита; часто - диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, 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; клинически осложнения проявляются портальной гипертензией и/или повышением активности печеночных трансаминаз.

Со стороны нервной системы: очень часто - периферическая сенсорная нейропатия, нарушения чувствительности, головная боль, астения; часто - головокружение, менингизм, депрессия, бессонница; нечасто - повышенная нервозность; редко - дизартрия, судороги. Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором. 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 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). После прекращения лечения 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 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 мочевыделительной 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, изменения со стороны ногтей.

Со стороны органов зрения и слуха: 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 в виде монотерапии) или часто (в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом) могут наблюдаться бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, анафилактический шок. Часто отмечались случаи таких аллергических проявлений, как сыпь (в особенности крапивница), конъюнктивит или ринит.

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

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - гипокалиемия, гипонатриемия, гипергликемия, повышение активности щелочной фосфатазы, активности печеночных ферментов, содержания билирубина, лактатдегидрогеназы; часто - повышение концентрации креатинина.

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Не было выявлено значимого изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроевой кислотой.

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.

Не смешивать с щелочными лекарственными средствами 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. Щелочные растворы и лекарственные препараты неблагоприятно влияют на стабильность оксалиплатина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапия оксалиплатином может проводиться только в специализированных онкологических отделениях и под контролем опытного онколога.

Ввиду ограниченности информации по безопасности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, применение препарата должно осуществляться только после адекватной оценки соотношения пользы/риска для конкретного пациента. В такой ситуации необходимо проводить тщательный контроль функции почек и подбор дозы препарата с учетом возможного токсического воздействия.

Пациенты с аллергической реакцией на компоненты платины в анамнезе должны находиться под контролем с учетом возможного возникновения у них симптомов аллергической реакции.

В случае возникновения анафилактоидной реакции на оксалиплатин инфузию препарата необходимо немедленно прекратить и начать соответствующее симптоматическое лечение. Возобновление введения оксалиплатина в этом случае противопоказано.

В случае экстравазации (выхода раствора за пределы вены во внесосудистое пространство) введение препарата должно быть немедленно прекращено, и должно быть начато стандартное местное симптоматическое лечение.

При применении оксалиплатина необходимо проводить тщательный мониторинг в отношении токсического воздействия на нервную систему, особенно в случае

одновременного применения препаратов с известной нейротоксичностью. Неврологическое обследование должно проводиться до начала каждого введения препарата и периодически после проведения цикла терапии.

Пациентам, у которых во время или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии препарата отмечается острая ларингофарингеальная дизестезия, следующая инфузия оксалиплатина должна проводиться в течение более 6 ч.

При появлении неврологических симптомов (парестезии, дизестезии) рекомендуется подбор дозы на основании длительности и тяжести этих симптомов по следующим принципам:

- Если симптомы продолжаются дольше семи дней и значительно выражены, доза оксалиплатина при последующем введении должна быть снижена с 85 до 65 мг/м^2 (при терапии метастатического процесса) или до 75 мг/м^2 (при адъювантной терапии).
- Если парестезия при отсутствии функциональных нарушений сохраняется до следующего цикла, доза оксалиплатина при последующем введении должна быть снижена с 85 до 65 мг/м^2 (при терапии метастатического процесса) или до 75 мг/м^2 (при адъювантной терапии).
- Если парестезия, сопровождающаяся функциональными нарушениями, сохраняется до следующего цикла, оксалиплатин следует отменить.
- Если после отмены оксалиплатина отмечается улучшение состояния и уменьшение симптоматики, терапия может быть возобновлена.

Пациенты должны быть осведомлены о возможности того, что после окончания терапии симптомы периферической сенсорной нейропатии могут сохраняться. Локализованные парестезии умеренной степени выраженности или парестезии, сопровождающиеся изменением функциональной активности, могут сохраняться до 3 лет после прекращения лечения (в случае адъювантной терапии).

Токсическое воздействие препарата на желудочно-кишечный тракт, которое сопровождается тошнотой и рвотой, требует профилактического и/или терапевтического применения противорвотных препаратов.

Тяжелая диарея/рвота, особенно возникшая в результате комбинированного применения оксалиплатина и фторурацила, может вызвать дегидратацию, функциональную (паралитическую) и обструктивную непроходимость кишечника, гипокалиемию, метаболический ацидоз и почечную недостаточность.

При наличии признаков токсического воздействия на гематологическом уровне (количество нейтрофилов <1500/мкл или тромбоцитов <50/мкл) следующий курс терапии должен быть отложен до восстановления гематологических параметров до приемлемых значений. До начала терапии и после каждого последующего курса необходимо получить развернутый анализ крови с подсчетом клеток крови и лейкоцитарной формулы.

Пациенты должны быть проинформированы о существовании риска развития диареи/рвоты, воспаления слизисты оболочек/стоматита и нейтропении после применения оксалиплатина в сочетании с фторурацилом и о необходимости немедленного обращения к своему лечащему врачу для наблюдения и лечения. В случае развития воспаления слизистых оболочек/стоматита в сочетании с нейтропенией или без нейтропении, следующий цикл терапии должен быть отложен до уменьшения признаков воспаления слизистых оболочек/стоматита до 1 степени или меньше и/или до того, как концентрация нейтрофилов не составит ≥1500/мкл.

При комбинированном применении оксалиплатина с фторурацилом (в сочетании с кальцием фолинатом или без) требуется подбор обычной дозы фторурацила с учетом токсичности препаратов.

В случае развития диареи 4 степени, нейтропении 3-4 степени (число нейтрофилов <1000/мкл), тромбоцитопении 3-4 степени (число тромбоцитов <50000/мкл) доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 до 65 мг/м^2 (при терапии метастатического процесса) или до 75 мг/м^2 (при адъювантной терапии), вместе со снижением дозы фторурацила до необходимой концентрации.

В случае возникновения необъяснимых симптомов со стороны дыхательной системы, таких как непродуктивный кашель, одышка, появление влажных хрипов или инфильтратов в легких при рентгеновском обследовании, оксалиплатин необходимо отменить до того момента, когда

при следующем обследовании будет исключено развитие интерстициального поражения легких или фиброза легочной ткани.

В случае изменения показателей состояния печени или появления признаков портальной гипертензии, не являющихся следствием образования метастазов в печени, следует предположить развитие очень редкого осложнения в виде лекарственно-индуцированного сосудистого поражения печени.

Особые меры предосторожности при применении и утилизации препарата

При применении и приготовлении растворов оксалиплатина необходимо соблюдать осторожность, как и в отношении всех потенциально токсичных веществ.

Приготовление растворов для инъекций цитотоксических препаратов должно осуществляться специально обученным персоналом, знающим правила обращения с используемыми препаратами, в условиях гарантированной целостности препарата, защиты окружающей среды и специальной защиты персонала в соответствии с принципами практики данного лечебного учреждения. С этой целью приготовление препарата должно осуществляться в специально отведенном помещении или в специально отведенном месте. В этом помещении запрещается курить, принимать пищу и употреблять напитки.

Персонал должен использовать все средства защиты, предназначенные для применения при обращении с подобными препаратами, в частности медицинский халат с длинными рукавами, маску, головной убор, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, защитное покрытие для рабочей поверхности, контейнеры и пакеты для сбора отходов.

Необходимо с осторожностью обращаться с экскрементами и рвотными массами пациента, принимающего препарат.

Беременные женщины должны быть отстранены от работы с цитотоксичными препаратами.

Любую разбившуюся упаковку необходимо обработать с соблюдением мер предосторожности и расценивать, как зараженные отходы. Утилизация зараженных отходов осуществляется путем сжигания в жестких контейнерах, промаркированных для этой цели (см. ниже раздел «Утилизация отходов»).

Если порошок, восстановленный раствор или раствор для инфузий попал на кожу или на слизистые оболочки, следует немедленно и тщательно удалить препарат, смыв его водой.

Утилизация отходов

Любой неиспользованный препарат, также как и материалы, использовавшиеся для восстановления, разведения и введения препарата, должны быть уничтожены в соответствии со стандартными процедурами обращения с цитотоксическими веществами, предусмотренными в данном лечебном учреждении, и в соответствии с законодательными положениями по утилизации токсичных отходов, действующими на тот момент.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими 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.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, 100 мг (5 мг/1мл).

1 флакон из бесцветного стекла типа I, укупоренный резиновой пробкой из хлорбутилкаучука и алюминиевым колпачком в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года. Не использовать после истечения срока указанного на упаковке.

Восстановленный раствор в оригинальном флаконе: восстановленный раствор должен быть немедленно разведен.

Приготовление инфузии: Раствор при разведении в 5% растворе декстрозы остается химически и физически стабильным в течение 12 часов при температуре 5°С±3°С. С

микробиологической точки зрения подготовленный для инфузии раствор должен использоваться немедленно. В случае, когда раствор не используется сразу после приготовления, время хранения и условия хранения раствора до его использоваться определяются на усмотрение пользователя и не должны превышать 24 часов при температуре 2°С-8°С в контролируемых асептических условиях.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
При температуре не выше 25 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ – Германия
Am Pharmapark D-06861 Dessau-Rosslau GERMANY

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
ОАО Фармацевтический завод ЭГИС
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 ВЕНГРИЯ
Телефон: (36-1)803-5555 Факс: (36-1)803-5529
Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

Представитель фирмы Е.В. Творогова