МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009900/08- 060317
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Оксалиплатин-Эбеве**
наименование лекарственного препарата

**лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг, 100 мг**
лекарственная форма, дозировка

**Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрия**
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «__»_060317_ 20___г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Способ применения и дозы**<br>Препарат Оксалиплатин-Эбеве применяют только у взрослых в виде внутривенной инфузии в течение 2-6 ч.<br>Гипергидратация при применении оксалиплатиина не требуется. Если оксалиплатин применяется в комбинации с фторурацилом, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.<br>*Адъювантная терапия рака ободочной кишки* – по 85 мг/м$^2$ 1 раз в 2 недели в течение 12 циклов (6 мес).<br>*Лечение метастазирующего колоректального рака* – по 85 мг/м$^2$ 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии или в комбинации с фторурацилом. | **Способ применения и дозы**<br>Препарат Оксалиплатин-Эбеве применяют только у взрослых в виде внутривенной инфузии в течение 2-6 ч.<br>Гипергидратация при применении оксалиплатиина не требуется. Если оксалиплатин применяется в комбинации с фторурацилом, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.<br>*Адъювантная терапия рака ободочной кишки* – по 85 мг/м$^2$ 1 раз в 2 недели в течение 12 циклов (6 мес).<br>*Лечение метастатического 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 лекарственными препаратами.<br>Повторное введение препарата Оксалиплатин-Эбеве производят только при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >50000/мкл.<br>***<u>Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина</u>***<br>При гематологических нарушениях (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <50000/мкл) проведение следующего курса откладывают до восстановления лабораторных показателей.<br>При развитии диареи 4 степени токсичности (по шкале ВОЗ), нейтропении 3-4 степени (количество нейтрофилов <1000/мкл), тромбоцитопении 3-4 степени (количество тромбоцитов <50000/мкл) доза препарата Оксалиплатин-Эбеве при последующих введениях должна быть снижена с 85 мг/м$^2$ до 65 мг/м$^2$ при терапии диссеминированного колоректального рака и рака яичников; и до 75 мг/м$^2$ при адъювантной терапии рака ободочной кишки в дополнение к обычному снижению дозы фторурацила в случае их комбинированного применения.<br>Пациентам, у которых во время инфузии или в течение нескольких часов после двухчасовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, | *Лечение рака яичников* - по 85 мг/м$^2$ 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами.<br>Повторное введение препарата Оксалиплатин-Эбеве производят только при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >50000/мкл.<br>***<u>Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина</u>***<br>При гематологических нарушениях (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <50000/мкл) проведение следующего курса откладывают до восстановления лабораторных показателей.<br>При развитии диареи 4 степени токсичности (по шкале ВОЗ), нейтропении 3-4 степени (количество нейтрофилов <1000/мкл), фебрильной нейтропении, проявляющейся в виде лихорадки неясного генеза без клинически или микробиологически подтвержденного инфекционного процесса в сочетании с нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов <1000/мкл), однократного повышения температуры тела >38,3°С или устойчивого повышения температуры тела >38°С в течение более, чем одного часа, или тромбоцитопении 3-4 степени (количество тромбоцитов <50000/мкл) доза препарата Оксалиплатин-Эбеве при последующих введениях должна быть снижена с 85 мг/м$^2$ до 65 мг/м$^2$ при терапии метастатического колоректального |

| | |
|---|---|
| следующую инфузию препарата Оксалиплатин-Эбеве следует проводить в течение 6 ч.<br>При появлении боли (как признака нейротоксичности) продолжительностью более 7 дней или при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до следующего цикла, последующая доза препарата Оксалиплатин-Эбеве должна быть снижена с 85 мг/м$^2$ до 65 мг/м$^2$ (при лечении метастатического рака) или до 75 мг/м$^2$ (при адъювантной терапии). При парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, препарат Оксалиплатин-Эбеве должен быть отменен. При уменьшении выраженности симптомов нейротоксичности после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.<br>При развитии стоматита и/или мукозитов 2-ой и более степени токсичности, лечение препаратом Оксалиплатин-Эбеве должно быть приостановлено до их купирования или снижения проявлений токсичности до 1 степени.<br>*Пациенты с нарушением функции почек*<br>У пациентов с тяжелым нарушением функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м$^2$. Терапия у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести может быть начата со стандартной дозы, под тщательным контролем функции почек. | рака и рака яичников; и до 75 мг/м$^2$ при адъювантной терапии рака ободочной кишки в дополнение к обычному снижению дозы фторурацила в случае их комбинированного применения.<br>Пациентам, у которых во время инфузии или в течение нескольких часов после двухчасовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию препарата Оксалиплатин-Эбеве следует проводить в течение 6 ч.<br>При появлении боли (как признака нейротоксичности) продолжительностью более 7 дней или при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до следующего цикла, последующая доза препарата Оксалиплатин-Эбеве должна быть снижена с 85 мг/м$^2$ до 65 мг/м$^2$ (при лечении метастатического рака) или до 75 мг/м$^2$ (при адъювантной терапии). При парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, препарат Оксалиплатин-Эбеве должен быть отменен. При уменьшении выраженности симптомов нейротоксичности после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.<br>При развитии стоматита и/или мукозитов 2-ой и более степени токсичности, лечение препаратом Оксалиплатин-Эбеве должно быть приостановлено до их купирования |

| | |
|---|---|
| При легкой степени нарушения функции почек коррекция дозы оксалиплатина не требуется.<br>*Пациенты с нарушением функции печени*<br>Изменение режима дозирования у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.<br>*Пожилые пациенты*<br>Не требуется коррекция режима дозирования при применении оксалиплатина пациентам в возрасте старше 65 лет (в т.ч. при применении в комбинации с фторурацилом).<br>***<u>Инструкция по приготовлению раствора препарата</u>***<br>При приготовлении растворов и введении оксалиплатина нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.<br>Препарат перед применением растворяют в воде для инъекций или в 5 % растворе декстрозы, получая раствор с концентрацией 5 мг/мл оксалиплатина (во флакон 50 мг вводят 10 мл растворителя, во флакон 100 мг 20 мл растворителя). Восстановленный таким образом препарат тут же разбавляют 250 - 500 мл 5 % раствора декстрозы. Концентрация полученного раствора оксалиплатина должна составлять от 0,2-0,7 мг/мл; при этом 0,7 мг/мл - наиболее высокая концентрация, | или снижения проявлений токсичности до 1 степени.<br>*Пациенты с нарушением функции почек*<br>У пациентов с тяжелым нарушением функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м$^2$. Терапия у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести может быть начата со стандартной дозы, под тщательным контролем функции почек. При легкой степени нарушения функции почек коррекция дозы оксалиплатина не требуется.<br>*Пациенты с нарушением функции печени*<br>Изменение режима дозирования у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.<br>*Пожилые пациенты*<br>Не требуется коррекция режима дозирования при применении оксалиплатина пациентам в возрасте старше 65 лет (в т.ч. при применении в комбинации с фторурацилом).<br>***<u>Инструкция по приготовлению раствора препарата</u>***<br>При приготовлении растворов и введении оксалиплатина нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.<br>Препарат перед применением растворяют в воде для инъекций или в 5 % растворе |

| | |
|---|---|
| применяемая в клинической практике при дозе 85 мг/м$^2$.<br>Для приготовления раствора препарата должны применяться только рекомендованные растворители.<br>Нельзя применять препарат неразбавленным!<br>Не использовать для растворения препарата или приготовления инфузионного раствора препарата солевые растворы (раствор натрия хлорида). *Не смешивать в одной емкости, не назначать одновременно в одной инфузионной системе с другими препаратами* (в особенности, с фторурацилом, основными растворами, тромегамолом и препаратами кальция фолината, содержащими трометамол в своем составе).<br>Оксалиплатин может применяться совместно с инфузией кальция фолината. В этом случае препараты не следует смешивать в одной емкости для инфузий. Кальция фолинат для проведения инфузии следует разводить в 5 % растворе декстрозы, но ни в коем случае не следует использовать растворы, содержащие натрия хлорид, или щелочные растворы.<br>Раствор препарата для инфузий рекомендуется применять сразу же после приготовления.<br>Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. Раствор с | декстрозы, получая раствор с концентрацией 5 мг/мл оксалиплатина (во флакон 50 мг вводят 10 мл растворителя, во флакон 100 мг 20 мл растворителя). Восстановленный таким образом препарат тут же разбавляют 250 - 500 мл 5 % раствора декстрозы. Концентрация полученного раствора оксалиплатина должна составлять от 0,2-0,7 мг/мл; при этом 0,7 мг/мл - наиболее высокая концентрация, применяемая в клинической практике при дозе 85 мг/м$^2$.<br>Для приготовления раствора препарата должны применяться только рекомендованные растворители.<br>Нельзя применять препарат неразбавленным!<br>Не использовать для растворения препарата или приготовления инфузионного раствора препарата солевые растворы (раствор натрия хлорида). *Не смешивать в одной емкости, не назначать одновременно в одной инфузионной системе с другими препаратами* (в особенности, с фторурацилом, основными растворами, тромегамолом и препаратами кальция фолината, содержащими трометамол в своем составе).<br>Оксалиплатин может применяться совместно с инфузией кальция фолината. В этом случае препараты не следует смешивать в одной емкости для инфузий. Кальция фолинат для проведения инфузии следует разводить в 5 % растворе |

| | |
|---|---|
| признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.<br>В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено. | декстрозы, но ни в коем случае не следует использовать растворы, содержащие натрия хлорид, или щелочные растворы.<br>Раствор препарата для инфузий рекомендуется применять сразу же после приготовления.<br>Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.<br>В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено. |
| **Побочное действие**<br>По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным).<br>**Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом**<br>*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*<br>*очень часто*: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения; | **Побочное действие**<br>По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным).<br>**Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом**<br>*Инфекционные и паразитарные заболевания*<br>*Очень часто:* инфекции;<br>*Часто*: инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис, в т.ч. с летальным исходом; |

| | |
|---|---|
| *часто*: фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень), нейтропенический сепсис (в т.ч. с летальным исходом);<br>*редко*: гранулоцитопения, гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (в т.ч. с летальным исходом).<br><u>*Нарушения со стороны нервной системы*</u><br>*очень часто*: периферическая сенсорная нейропатия (в виде дизестезии и/или парестезии конечностей с судорогами или без них, зачастую связанными с воздействием холода), нарушение чувствительности, головная боль, астения, нарушение вкуса;<br>*часто*: головокружение, менингизм, депрессия, бессонница, моторный неврит;<br>*нечасто*: повышенная нервозность;<br>*редко*: дизартрия, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел «*Особые указания*»).<br>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 для суммарной дозы около 850 мг/м$^2$ (10 | *Нечасто*: сепсис, в т.ч. с летальным исходом.<br><u>*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*</u><br>*очень часто*: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения;<br>*часто*: фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень), нейтропенический сепсис (в т.ч. с летальным исходом);<br>*редко*: гранулоцитопения, гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, в т.ч. с летальным исходом (см. раздел «*Особые указания*»);<br>*частота неизвестна:* аутоиммунная панцитопения.<br><u>*Нарушения со стороны нервной системы*</u><br>*очень часто*: периферическая сенсорная нейропатия (в виде дизестезии и/или парестезии конечностей с судорогами или без них, зачастую связанными с воздействием холода), нарушение чувствительности, головная боль, астения, нарушение вкуса;<br>*часто*: головокружение, менингизм, депрессия, бессонница, моторный неврит;<br>*нечасто*: повышенная нервозность;<br>*редко*: дизартрия, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел «*Особые указания*»).<br>Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором. Часто симптомы сенсорной нейропатии |

| | |
|---|---|
| циклов) составляет около 10 %, достигая 20 % в случае суммарной дозы 1020 мг/м$^2$ (12 циклов). В большинстве случаев степень тяжести неврологических симптомов ослабевает или они полностью купируются. Однако у 3 % пациентов через 3 года после окончания лечения наблюдались или устойчивые локализованные парестезии умеренной интенсивности (2,3 %) или парестезии, влияющие на функциональную активность (0,5 %).<br>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 или субъективным чувством дисфагии и одышки без объективных признаков респираторного дистресс-синдрома (цианоза или гипоксии), или спазмом гортани, или бронхоспазмом (без стридора или свистящего дыхания). Обычно эти симптомы быстро купировались как без применения медикаментозной терапии, так и при введении антигистаминных и бронхолитических средств. Увеличение времени инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяет уменьшить частоту этого синдрома. | 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 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 степень тяжести неврологических симптомов ослабевает или они полностью купируются. Однако у 3 % пациентов через 3 года после окончания лечения наблюдались или устойчивые локализованные парестезии умеренной интенсивности (2,3 %) или парестезии, влияющие на функциональную активность (0,5 %).<br>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 или субъективным чувством дисфагии и одышки без объективных признаков респираторного дистресс- |

| | |
|---|---|
| В некоторых случаях могут наблюдаться спазм жевательных мышц, мышечные спазмы/непроизвольные сокращения/подергивания, миоклонус, нарушение координации/походки/равновесия, атаксия, ощущение давления/дискомфорта/боли в горле или грудной клетке.<br>Также может возникать нарушение функции черепно-мозговых нервов в виде птоза, диплопии (двоение в глазах); афонии, дисфонии и охриплости (иногда описываются как паралич голосовых связок); нарушения чувствительности языка и дизартрии (иногда описываются как афазия); невралгии тройничного нерва, лицевой боли, боли в глазу, выпадения полей зрения.<br>На фоне лечения оксалиплатином сообщалось и о других неврологических симптомах, таких как дизартрия, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов и симптом Лермитта (пронизывающая боль, напоминающая удар электрическим током, проходящая вниз по рукам или туловищу при сгибании шеи).<br>*Нарушения со стороны органа зрения*<br>*часто:* конъюнктивит, нарушения зрения;<br>*редко:* транзиторное снижение остроты зрения (обратимо после прекращения лечения), выпадение полей зрения, неврит зрительного нерва.<br>*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* | синдрома (цианоза или гипоксии), или спазмом гортани, или бронхоспазмом (без стридора или свистящего дыхания). Обычно эти симптомы быстро купировались как без применения медикаментозной терапии, так и при введении антигистаминных и бронхолитических средств. Увеличение времени инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяет уменьшить частоту этого синдрома.<br>В некоторых случаях могут наблюдаться спазм жевательных мышц, мышечные спазмы/непроизвольные сокращения/подергивания, миоклонус, нарушение координации/походки/равновесия, атаксия, ощущение давления/дискомфорта/боли в горле или грудной клетке.<br>Также может возникать нарушение функции черепно-мозговых нервов в виде птоза, диплопии (двоение в глазах); афонии, дисфонии и охриплости (иногда описываются как паралич голосовых связок); нарушения чувствительности языка и дизартрии (иногда описываются как афазия); невралгии тройничного нерва, лицевой боли, боли в глазу, выпадения полей зрения.<br>На фоне лечения оксалиплатином сообщалось и о других неврологических симптомах, таких как дизартрия, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов и симптом Лермитта (пронизывающая боль, напоминающая удар электрическим током, |

| | |
|---|---|
| *нечасто:* ототоксичность;<br>*редко:* снижение слуха, неврит слухового нерва, глухота.<br>*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*<br>*очень часто:* кашель, одышка, носовое кровотечение;<br>*часто:* ринит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в области грудной клетки;<br>*редко:* фиброз легких, интерстициальные заболевания легких, иногда с развитием летального исхода.<br>*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*<br>*очень часто:* тошнота, рвота, диарея, стоматит, мукозит, боль в области живота, запор, потеря аппетита;<br>*часто:* диспепсия, икота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в т.ч. из прямой кишки);<br>*нечасто:* кишечная непроходимость, в т.ч. паралитическая (связанная с тяжелой диареей и/или рвотой);<br>*редко:* колит, включая случаи псевдомембранозного колита, панкреатит.<br>*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*<br>*очень часто*: повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, «печеночных» ферментов и концентрации билирубина; | проходящая вниз по рукам или туловищу при сгибании шеи).<br>*Нарушения со стороны органа зрения*<br>*часто:* конъюнктивит, нарушения зрения;<br>*редко:* транзиторное снижение остроты зрения (обратимо после прекращения лечения), выпадение полей зрения, неврит зрительного нерва.<br>*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*<br>*нечасто:* ототоксичность;<br>*редко:* снижение слуха, неврит слухового нерва, глухота.<br>*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*<br>*очень часто:* кашель, одышка, носовое кровотечение;<br>*часто:* икота, лёгочная эмболия, ринит, боль в области грудной клетки;<br>*редко:* фиброз легких, интерстициальные заболевания легких, иногда с развитием летального исхода.<br>*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*<br>*очень часто:* тошнота, рвота, диарея, стоматит, мукозит, боль в области живота, запор, потеря аппетита;<br>*часто:* диспепсия, икота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в т.ч. из прямой кишки); |

| | |
|---|---|
| *очень редко*: веноокклюзионная болезнь (синдром печеночной синусоидальной обструкции – синдром Бадда-Киари) или патологические проявления, связанные с другими заболеваниями печени, в том числе пелиоз печени (пурпурный гепатит), узловая регенеративная гиперплазия печени, перисинусоидальный фиброз, что клинически может проявляться в виде признаков портальной гипертензии и/или увеличения активности «печеночных» трансаминаз.<br>*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*<br>*часто*: гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания, повышение концентрации креатинина в плазме крови;<br>*очень редко*: острый тубулярный (канальцевый) некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.<br>*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*<br>*очень часто*: алопеция, поражение кожи;<br>*часто*: шелушение кожи ладоней и стоп, эритематозные высыпания, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей.<br>*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*<br>*очень часто*: боль в спине;<br>*часто*: артралгия, боль в костях.<br>*Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | *нечасто:* кишечная непроходимость, в т.ч. паралитическая (связанная с тяжелой диареей и/или рвотой);<br>*редко:* колит, включая случаи псевдомембранозного колита, панкреатит.<br>*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*<br>*очень часто*: повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, «печеночных» ферментов и концентрации билирубина;<br>*очень редко*: веноокклюзионная болезнь (синдром печеночной синусоидальной обструкции – синдром Бадда-Киари) или патологические проявления, связанные с другими заболеваниями печени, в том числе пелиоз печени (пурпурный гепатит), узловая регенеративная гиперплазия печени, перисинусоидальный фиброз, что клинически может проявляться в виде признаков портальной гипертензии и/или увеличения активности «печеночных» трансаминаз.<br>*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*<br>*часто*: гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания, повышение концентрации креатинина в плазме крови;<br>*очень редко*: острый тубулярный (канальцевый) некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.<br>*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* |

| | |
|---|---|
| *очень часто*: анорексия, гипергликемия, гипокалиемия (связанная с тяжелой диареей и/или рвотой), гипернатриемия;<br>*часто*: обезвоживание (связанное с тяжелой диареей и/или рвотой);<br>*нечасто*: метаболический ацидоз (связанный с тяжелой диареей и/или рвотой).<br>*Нарушения со стороны сердца*<br>*часто*: боль за грудиной.<br>*Нарушения со стороны сосудов*<br>*часто*: тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу.<br>*Нарушения со стороны иммунной системы*<br>*очень часто*: аллергические реакции (в виде кожной сыпи (в частности, крапивницы), конъюнктивита, ринита).<br>Редко (при монотерапии) или очень часто (в комбинации с фторурацилом +/- кальция фолинат) могут наблюдаться бронхоспазм, ангионевротический отек, гипотензия и анафилактический шок.<br>*Общие расстройства и нарушения в месте введения*<br>*очень часто*: повышение температуры тела (лихорадка, озноб (дрожь) развиваются либо из-за развития инфекции, либо вследствие иммунологических механизмов), повышенная утомляемость, повышение массы тела (при адъювантной терапии), инфекции. | *очень часто*: алопеция, поражение кожи;<br>*часто*: шелушение кожи ладоней и стоп, эритематозные высыпания, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей;<br>*частота неизвестна:* аллергический васкулит.<br>*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*<br>*очень часто*: боль в спине;<br>*часто*: артралгия, боль в костях.<br>*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*<br>*очень часто*: анорексия, гипергликемия, гипокалиемия (связанная с тяжелой диареей и/или рвотой), гипернатриемия;<br>*часто*: обезвоживание (связанное с тяжелой диареей и/или рвотой), гипокальциемия;<br>*нечасто*: метаболический ацидоз (связанный с тяжелой диареей и/или рвотой).<br>*Нарушения со стороны сердца*<br>*часто*: боль за грудиной.<br>*Нарушения со стороны сосудов*<br>*часто*: тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу.<br>*Нарушения со стороны иммунной системы*<br>*очень часто*: аллергические реакции, возникающие преимущественно во время инфузии, в т.ч. иногда с летальным исходом.<br>*часто:* аллергические реакции в виде кожной сыпи (в частности, крапивницы), |

| | |
|---|---|
| *При экстравазации препарата* – боль, воспалительные реакции, тромбоз в месте введения; могут развиться осложнения, включая некроз окружающих тканей, особенно при введении в периферическую вену;<br>*часто*: снижение массы тела (при наличии метастазов);<br>*нечасто*: сепсис.<br>**Комбинированная терапия оксалиплатином/кальция фолинатом и бевацизумабом**<br>При комбинированной терапии оксалиплатином/кальция фолинатом и бевацизумабом могут наблюдаться такие побочные действия, как кровотечения, протеинурия, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальная гипертензия.<br>**Пострегистрационный опыт применения** (*частота нежелательных явлений неизвестна*) По данным постмаркетинговых исследований у пациентов, принимающих оксалиплатин, наблюдались ларингоспазм, судороги, гемолитико-уремический синдром, септический шок, в т.ч. с летальным исходом, удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом, ишемия кишечника (в т.ч. с летальным исходом), язва двенадцатиперстной кишки и ее осложнения (кровотечение из язвы и | конъюнктивита, ринита; анафилактические или анафилактоидные реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке и анафилактический шок.<br>После применения препарата Оксалиплатин-Эбеве (спустя несколько часов или даже нескольких дней) возможно развитие гиперчувствительности замедленного типа.<br>*Общие расстройства и нарушения в месте введения*<br>*очень часто*: повышение температуры тела (лихорадка, озноб (дрожь) развиваются либо из-за развития инфекции, либо вследствие иммунологических механизмов), повышенная утомляемость, повышение массы тела (при адъювантной терапии), инфекции.<br>*При экстравазации препарата* – боль, воспалительные реакции, тромбоз в месте введения; могут развиться осложнения, включая некроз окружающих тканей, особенно при введении в периферическую вену;<br>*часто*: снижение массы тела (при наличии метастазов);<br>*нечасто*: сепсис.<br>**Комбинированная терапия оксалиплатином/кальция фолинатом и бевацизумабом**<br>При комбинированной терапии оксалиплатином/кальция фолинатом и |

| | |
|---|---|
| перфорация, в т.ч. с летальным исходом), рабдомиолиз (в т.ч. с летальным исходом), гипокальциемия. | бевацизумабом могут наблюдаться такие побочные действия, как кровотечения, протеинурия, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальная гипертензия.<br>**Пострегистрационный опыт применения** (*частота нежелательных явлений неизвестна*). По данным постмаркетинговых исследований у пациентов, принимающих оксалиплатин, наблюдались ларингоспазм; судороги; гемолитико-уремический синдром; септический шок, в т.ч. с летальным исходом; удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом (см. раздел *«Особые указания»*); ишемия кишечника (в т.ч. с летальным исходом), язва желудочно-кишечного тракта и перфорация язвы, в т.ч. с летальным исходом (см. раздел «*Особые указания*»); рабдомиолиз,в т.ч. с летальным исходом (см. раздел *«Особые указания»*); гипокальциемия; аутоиммунная панцитопения; аллергический васкулит. |
| **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**<br>Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови при одновременном применении с *эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом, вальпроевой кислотой* не отмечалось. | **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**<br>Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови при одновременном применении с *эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом, вальпроевой кислотой* не отмечалось. |

| | |
|---|---|
| Препарат фармацевтически несовместим с *щелочными растворами или растворами, содержащими хлориды*. Не следует смешивать с щелочными лекарственными препаратами или растворами, в особенности с *фторурацилом* и *препаратами кальция фолината*, *содержащими трометамол* в качестве вспомогательного вещества, и с другими активными веществами в виде солей трометамола.<br>При взаимодействии с *алюминием* возможно образование осадка и снижение активности оксалиплатина.<br>Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими *препаратами, удлиняющими интервал QT* (из-за риска развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»), или *теми, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза* (см. раздел «*Особые указания*»).<br>При однократном внутривенном введении оксалиплатина в дозе 85 мг/м$^2$ непосредственно перед введением фторурацила никаких изменений сывороточных концентраций фторурацила не наблюдалось. | Препарат фармацевтически несовместим с *щелочными растворами или растворами, содержащими хлориды*. Не следует смешивать с щелочными лекарственными препаратами или растворами, в особенности с *фторурацилом* и *препаратами кальция фолината*, *содержащими трометамол* в качестве вспомогательного вещества, и с другими активными веществами в виде солей трометамола.<br>При взаимодействии с *алюминием* возможно образование осадка и снижение активности оксалиплатина.<br>Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими *препаратами, удлиняющими интервал QT* (из-за риска развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»).<br>Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Оксалиплатина-Эбеве совместно *с другими препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза* (см. раздел «*Особые указания*»).<br>При однократном внутривенном введении оксалиплатина в дозе 85 мг/м$^2$ непосредственно перед введением фторурацила никаких изменений сывороточных концентраций фторурацила не наблюдалось. |
| **Особые указания**<br>Препарат Оксалиплатин-Эбеве должен применяться только под наблюдением | **Особые указания**<br>Препарат Оксалиплатин-Эбеве должен применяться только под наблюдением |

| | |
|---|---|
| врача-онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.<br>Регулярно (1 раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Оксалиплатин-Эбеве следует проводить контроль форменных элементов периферической крови и показателей функции почек и печени.<br>Перед началом каждого цикла терапии препаратом Оксалиплатин-Эбеве следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности. Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания лечения по схеме адъювантного применения препарата.<br>Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) был зарегистрирован у пациентов, получающих оксалиплатин в комбинации с другими препаратами химиотерапии. СЗОЛ является редким, обратимым, быстро развивающимся неврологическим осложнением. Основными клиническими проявлениями СЗОЛ являются головная боль, головокружение, тошнота, рвота, эпилептические припадки, поведенческие расстройства, расстройства сознания (от сонливости до комы) и зрительные | врача-онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.<br>Регулярно (1 раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Оксалиплатин-Эбеве следует проводить контроль форменных элементов периферической крови и показателей функции почек и печени.<br>Перед началом каждого цикла терапии препаратом Оксалиплатин-Эбеве следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности. Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания лечения по схеме адъювантного применения препарата.<br>Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) был зарегистрирован у пациентов, получающих оксалиплатин в комбинации с другими препаратами химиотерапии. СЗОЛ является редким, обратимым, быстро развивающимся неврологическим осложнением. Основными клиническими проявлениями СЗОЛ являются головная боль, головокружение, тошнота, рвота, эпилептические припадки, поведенческие расстройства, расстройства сознания (от сонливости до комы) и зрительные |

| | |
|---|---|
| нарушения в виде гемианопсии, скотомы, корковой слепоты. Поскольку СЗОЛ является потенциально опасным для жизни неврологическим синдромом и при отсутствии своевременного лечения может осложниться развитием массивного инфаркта головного мозга, особенно важна его ранняя диагностика, определяющая правильность лечения пациентов. Диагностика СЗОЛ основана на визуализации головного мозга при помощи компьютерной или магнитно-резонансной томографии.<br>При появлении респираторных симптомов (сухой кашель, диспноэ, хрипы или выявление легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании), лечение препаратом Оксалиплатин-Эбеве следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита.<br>Для профилактики и лечения таких симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, как тошнота и рвота, показано применение противорвотных препаратов. Такие симптомы, как дегидратация, паралитический илеус, непроходимость кишечника, гипокалиемия, метаболический ацидоз и почечная недостаточность могут быть обусловлены выраженной диареей или рвотой, особенно при применении препарата Оксалиплатин-Эбеве в комбинации с фторурацилом.<br>Пациенты должны быть надлежащим образом проинформированы о риске | нарушения в виде гемианопсии, скотомы, корковой слепоты. Поскольку СЗОЛ является потенциально опасным для жизни неврологическим синдромом и при отсутствии своевременного лечения может осложниться развитием массивного инфаркта головного мозга, особенно важна его ранняя диагностика, определяющая правильность лечения пациентов. Диагностика СЗОЛ основана на визуализации головного мозга при помощи компьютерной или магнитно-резонансной томографии.<br>При появлении респираторных симптомов (сухой кашель, диспноэ, хрипы или выявление легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании), лечение препаратом Оксалиплатин-Эбеве следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита или фиброза лёгких.<br>Для профилактики и лечения таких симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, как тошнота и рвота, показано применение противорвотных препаратов. Такие симптомы, как дегидратация, паралитический илеус, непроходимость кишечника, гипокалиемия, метаболический ацидоз и почечная недостаточность могут быть обусловлены выраженной диареей или рвотой, особенно при применении препарата Оксалиплатин-Эбеве в комбинации с фторурацилом. |

| | |
|---|---|
| развития диареи/рвоты, мукозита/стоматита и нейтропении при применении оксалиплатина и фторурацила, а также о необходимости обратиться к лечащему врачу при возникновении указанных нежелательных эффектов для соответствующей коррекции терапии.<br>При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, в т.ч. с летальным исходом, сепсисе, нейтропеническом сепсисе, септическом шоке, развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, в т.ч. с летальным исходом, язвы двенадцатиперстной кишки и ее потенциальных осложнений (язвенное кровотечение, перфорация язвы). В этом случае следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.<br>При сочетанной химиотерапии может развиваться миелосупрессия, при выраженности и персистировании которой повышается риск инфекционных осложнений, таких как сепсис (в т.ч. нейтропенический) и септический шок (см. раздел «Побочное действие»). При развитии таких состояний препарат должен быть отменен.<br>Гемолитико-уремический синдром – это жизнеугрожающее побочное действие оксалиплатина, при появлении первых признаков которого (в виде микроангиопатической гемолитической | Пациенты должны быть надлежащим образом проинформированы о риске развития диареи/рвоты, мукозита/стоматита и нейтропении при применении оксалиплатина и фторурацила, а также о необходимости обратиться к лечащему врачу при возникновении указанных нежелательных эффектов для соответствующей коррекции терапии.<br>При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, в т.ч. с летальным исходом, сепсисе, нейтропеническом сепсисе, септическом шоке, развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, в т.ч. с летальным исходом, язвы двенадцатиперстной кишки и ее потенциальных осложнений (язвенное кровотечение, перфорация язвы). В этом случае следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.<br>Препарат должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушениями, связанными с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, такими как инфекции, сепсис и др.<br>При сочетанной химиотерапии может развиваться миелосупрессия, при выраженности и персистировании которой повышается риск инфекционных осложнений, таких как сепсис (в т.ч. нейтропенический) и септический шок (см. |

| | |
|---|---|
| анемии, характеризующейся стремительным снижением содержания гемоглобина, сопутствующей тромбоцитопенией, повышением концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови) препарат должен быть отменен. Почечная недостаточность может быть необратима после прекращения терапии оксалиплатином, в этом случае может потребоваться диализ.<br>При выявлении нарушения функции печени или возникновении портальной гипертензии, которая не связана с наличием метастазов в печени, в очень редких случаях возможно возникновение лекарственно-индуцированного нарушения сосудистого русла печени, а именно развитие облитерирующего эндофлебита печеночных вен.<br>При применении препарата Оксалиплатин-Эбеве возможно удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», в т.ч. с летальным исходом. У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия) препарат следует | раздел «*Побочное действие*»). При развитии таких состояний препарат должен быть отменен.<br>Гемолитико-уремический синдром – это жизнеугрожающее побочное действие оксалиплатина, при появлении первых признаков которого (в виде микроангиопатической гемолитической анемии, характеризующейся стремительным снижением содержания гемоглобина, сопутствующей тромбоцитопенией, повышением концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови) препарат должен быть отменен. Почечная недостаточность может быть необратима после прекращения терапии оксалиплатином, в этом случае может потребоваться диализ.<br>При выявлении нарушения функции печени или возникновении портальной гипертензии, которая не связана с наличием метастазов в печени, в очень редких случаях возможно возникновение лекарственно-индуцированного нарушения сосудистого русла печени, а именно развитие облитерирующего эндофлебита печеночных вен.<br>При применении препарата Оксалиплатин-Эбеве возможно удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», в т.ч. с летальным исходом. В связи с этим |

| | |
|---|---|
| применять с осторожностью и тщательно контролировать интервал QT при проведении ЭКГ. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.<br>При применении препарата Оксалиплатин-Эбеве возможно развитие рабдомиолиза, в т.ч. с летальным исходом. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи лечение следует прекратить. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, необходимо провести соответствующее лечение. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с оксалиплатином лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза.<br>Пациентов с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе следует контролировать на наличие аллергических симптомов. В случае реакции на препарат Оксалиплатин-Эбеве, подобной анафилактической, инфузию следует немедленно прервать и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Дальнейшее применение препарата Оксалиплатин-Эбеве в случае развития аллергических реакций противопоказано.<br>Препарат противопоказано вводить внутрибрюшинно, так как при таком | необходимо регулярно и тщательно контролировать интервал QT при проведении ЭКГ до и после применения препарата Оксалиплатин-Эбеве. У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия) препарат следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.<br>При применении препарата Оксалиплатин-Эбеве возможно развитие рабдомиолиза, в т.ч. с летальным исходом. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи лечение следует прекратить. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, необходимо провести соответствующее лечение. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с оксалиплатином лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза. При применении препарата Оксалиплатин-Эбеве возможно возникновение язвы желудочно-кишечного тракта и её потенциальных осложнений, таких как желудочно-кишечное |

| | |
|---|---|
| введении может развиться кровотечение в брюшную полость.<br>В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение. Оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену.<br>Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Оксалиплатин-Эбеве следует применять надежные способы контрацепции. Поскольку оксалиплатин обладает генотоксическим эффектом, который может быть необратимым, мужчинам, желающим иметь детей, рекомендуется рассмотреть вопрос о сохранении спермы до начала лечения.<br>При применении препарата Оксалиплатин-Эбеве должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании препарата на кожу – немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором натрия гидрокарбоната; при попадании в глаза – оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение 15 мин. | кровотечение и перфорация, которые могут быть летальными. В случае развития язвы желудочно-кишечного тракта лечение препаратом Оксалиплатин-Эбеве следует прекратить и провести соответствующие лечебные мероприятия.<br>Пациентов с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе следует контролировать на наличие аллергических симптомов. В случае реакции на препарат Оксалиплатин-Эбеве, подобной анафилактической, инфузию следует немедленно прервать и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Дальнейшее применение препарата Оксалиплатин-Эбеве в случае развития аллергических реакций противопоказано.<br>Препарат противопоказано вводить внутрибрюшинно, так как при таком введении может развиться кровотечение в брюшную полость.<br>В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение. Оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену.<br>Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Оксалиплатин-Эбеве следует применять надежные способы контрацепции. Поскольку оксалиплатин обладает генотоксическим эффектом, который может быть необратимым, |

| | |
|---|---|
| | мужчинам, желающим иметь детей, рекомендуется рассмотреть вопрос о сохранении спермы до начала лечения.<br>При применении препарата Оксалиплатин-Эбеве должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании препарата на кожу – немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором натрия гидрокарбоната; при попадании в глаза – оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение 15 мин. |

Руководитель группы развития препаратов
ЗАО «Сандоз»




Горожанин А. В.