МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005900/08 01 10 19
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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 № 5

01 10 19

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие 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	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции, перечисленные ниже, 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), включая отдельные сообщения; частота

Старая редакция	Новая редакция
представлялось возможным).	неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным).
Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом	***Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом***
Инфекционные и паразитарные заболевания	*Инфекционные и паразитарные заболевания*
Очень часто: инфекции;	*очень часто:* инфекции;
Часто: инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис, в т.ч. с летальным исходом;	*часто*: инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы);
Нечасто: сепсис, в т.ч. с летальным исходом.	*нечасто*: сепсис (включая летальные исходы).
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
очень часто: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения;	*очень часто*: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения;
часто: фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень), нейтропенический сепсис (в т.ч. с летальным исходом);	Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении оксалиплатином (85 мг/м^2 каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией оксалиплатином в дозе 130 мг/м^2 каждые 3 недели,
редко: гранулоцитопения, гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, диссеминированное	

Старая редакция	Новая редакция
внутрисосудистое свертывание, в т.ч. с летальным исходом (см. раздел *«Особые указания»*); *частота неизвестна:* аутоиммунная панцитопения. <u>*Нарушения со стороны нервной системы*</u> *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; *часто*: головокружение, менингизм, депрессия, бессонница, моторный неврит; *нечасто*: повышенная нервозность; *редко*: дизартрия, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел «*Особые указания*»). Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в	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 оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом). Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов <1000/мкл) возникала с большей частотой при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом по сравнению с оксалиплатином (40 % по сравнению с < 3 % пациентов). *часто*: фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень); *редко*: иммуно-аллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, включая летальные исходы (см.

Старая редакция	Новая редакция
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 %). На фоне лечения оксалиплатином отмечены острые нейросенсорные проявления, которые обычно возникали в течение нескольких часов после введения препарата и чаще всего провоцировались	*раздел «Особые указания»*). <u>*Нарушения со стороны иммунной системы*</u> *очень часто*: аллергические реакции в виде кожной сыпи (в частности, крапивницы), ринит, конъюнктивит; *часто:* анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке и анафилактический шок. <u>*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*</u> *очень часто*: анорексия, гипергликемия, гипернатриемия; *часто*: гипокальциемия. <u>*Нарушения со стороны психики*</u> *часто:* депрессия, бессонница; *нечасто*: нервозность. <u>*Нарушения со стороны нервной системы*</u> *очень часто*: острые нейросенсорные проявления[1], дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная

Старая редакция	Новая редакция
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. В некоторых случаях могут наблюдаться спазм жевательных мышц, мышечные спазмы/непроизвольные сокращения/подергивания, миоклонус, нарушение	нейропатия[2], головная боль, дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений); *часто*: головокружение, менингизм. *редко*: дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. *раздел* «*Особые указания*»). [1] Эти симптомы обычно возникают в конце двухчасовой инфузии оксалиплатина или в течение нескольких следующих часов после введения препарата и самостоятельно уменьшаются в течение нескольких следующих часов или дней и часто вновь возникают в последующих циклах. Они могут возникнуть или усиливаться при воздействии низких температур или холодных предметов. Обычно они выражаются в появлении преходящей парестезии, дизестезии и гипестезии. Острый синдром гортанного-глоточной дизестезии возникает у 1-2 % пациентов и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки/ощущения

Старая редакция	Новая редакция
координации/походки/равновесия, атаксия, ощущение давления/дискомфорта/боли в горле или грудной клетке. 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. 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). *Нарушения со стороны органа зрения* *часто:* конъюнктивит, нарушения зрения; *редко:* транзиторное снижение	удушья без каких-либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии) или же ощущениями ларингоспазма или бронхоспазма (без стридорозного 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

Старая редакция	Новая редакция
остроты зрения (обратимо после прекращения лечения), выпадение полей зрения, неврит зрительного нерва. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *нечасто:* ототоксичность; *редко:* снижение слуха, неврит слухового нерва, глухота. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *очень часто:* кашель, одышка, носовое кровотечение; *часто:* икота, лёгочная эмболия, ринит, боль в области грудной клетки; *редко:* фиброз легких, интерстициальные заболевания легких, иногда с развитием летального исхода. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *очень часто:* тошнота, рвота, диарея, стоматит, мукозит, боль в области живота, запор, потеря аппетита; *часто:* диспепсия, икота, гастроэзофагеальная рефлюксная	координации, нарушение походки, атаксия, нарушение равновесия; чувство сдавления/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке. [2] Лимитирующей токсичностью оксалиплатина 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

Старая редакция	Новая редакция
болезнь, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в т.ч. из прямой кишки); *нечасто:* кишечная непроходимость, в т.ч. паралитическая (связанная с тяжелой диареей и/или рвотой); *редко:* колит, включая случаи псевдомембранозного колита, панкреатит. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *очень часто*: повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, «печеночных» ферментов и концентрации билирубина; *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	по коррекции дозы и режима дозирования оксалиплатина). Эти функциональные нарушения, включая затруднения выполнения точных движений являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений кумулятивной дозы приблизительно 850 мг/м^2 (например, 10 циклов) составляет ≤ 10 % и 20 % при кумулятивной дозе приблизительно 1020 мг/м^2 (например, 12 циклов). В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения. *Нарушения со стороны органа зрения* *редко:* преходящая потеря зрения, сужение полей зрения, неврит зрительного нерва, обратимые после прекращения лечения. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *нечасто:* ототоксичность; *редко:* глухота. *Нарушения со стороны сосудов* *очень часто:* носовое кровотечение;

Старая редакция	Новая редакция
гипертензии и/или увеличения активности «печеночных» трансаминаз. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *часто*: гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания, повышение концентрации креатинина в плазме крови; *очень редко*: острый тубулярный (канальцевый) некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *очень часто*: алопеция, поражение кожи; *часто*: шелушение кожи ладоней и стоп, эритематозные высыпания, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей; *частота неизвестна:* аллергический васкулит. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *очень часто*: боль в спине; *часто*: артралгия, боль в костях. *Нарушения со стороны обмена*	*часто*: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия (включая легочную эмболию), повышение артериального давления. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *очень часто:* кашель, одышка; *часто:* икота, лёгочная эмболия; *редко:* острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом, легочный фиброз (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 оксалиплатина и фторурацила), стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек),

Старая редакция	Новая редакция
веществ и питания *очень часто*: анорексия, гипергликемия, гипокалиемия (связанная с тяжелой диареей и/или рвотой), гипернатриемия; *часто*: обезвоживание (связанное с тяжелой диареей и/или рвотой), гипокальциемия; *нечасто*: метаболический ацидоз (связанный с тяжелой диареей и/или рвотой). *Нарушения со стороны сердца* *часто*: боль за грудиной. *Нарушения со стороны сосудов* *часто*: тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу. *Нарушения со стороны иммунной системы* *очень часто*: аллергические реакции, возникающие преимущественно во время инфузии, в т.ч. иногда с летальным исходом. *часто:* аллергические реакции в виде кожной сыпи (в частности, крапивницы), конъюнктивита,	боли в животе; *часто:* диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки; *редко:* колит, включая псевдомембранозный колита, вызываемый *Clostridium difficile,* панкреатит; *частота неизвестна:* эзофагит. *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 кожи и*

Старая редакция	Новая редакция
ринита; анафилактические или анафилактоидные реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке и анафилактический шок. После применения препарата Оксалиплатин-Эбеве (спустя несколько часов или даже нескольких дней) возможно развитие гиперчувствительности замедленного типа. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *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. *При экстравазации препарата* – боль, воспалительные реакции, тромбоз в месте введения; могут развиться осложнения, включая некроз окружающих тканей, особенно при введении в	*подкожных тканей* *очень часто*: поражение кожи; *часто*: алопеция (менее чем у 5 % пациентов при монотерапии), эритематозная сыпь, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей, ладонно-подошвенная эритродизестезия. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *очень часто*: боли в спине (в случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, так как имелись редкие сообщения о его развитии); *часто*: артралгия, боль в костях. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *часто*: гематурия, дизурия; *очень редко*: острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *очень часто*: повышенная утомляемость, лихорадка, озноб

Старая редакция	Новая редакция
периферическую вену; *часто*: снижение массы тела (при наличии метастазов); *нечасто*: сепсис. **Комбинированная терапия оксалиплатином/кальция фолинатом и бевацизумабом** При комбинированной терапии оксалиплатином/кальция фолинатом и бевацизумабом могут наблюдаться такие побочные действия, как кровотечения, протеинурия, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальная гипертензия. **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	(дрожь) из-за развития инфекции (с фебрильной нейтропенией или без нее), или, возможно вследствие иммунологических механизмов, астения, реакции в месте введения. Сообщалось о развитии реакций в месте введения, включая боль, гиперемию, отек и тромбоз. Экстравазация (попадание инфузионного 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 оксалиплатин вводится через периферическую вену. *Лабораторные и инструментальные данные* *очень часто:* повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела (при адъювантной терапии);

Старая редакция	Новая редакция
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.	*часто:* гиперкреатининемия, снижение массы тела. *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций* *часто:* падения и связанные с падениями травмы. ***Пострегистрационный опыт применения*** *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

Старая редакция	Новая редакция
	желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию по типу «пируэт», возможно с летальным исходом; острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда, коронарный артериоспазм и остановку сердца (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 скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Старая редакция	Новая редакция
	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. ***Комбинированная терапия оксалиплатином с фторурацилом/кальция 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 (исследования TREE). В дополнение к нежелательным реакциям, ожидаемым в результате применения режима FOLFOX, нежелательные реакции при комбинации FOLFOX с бевацизумабом включали

Старая редакция	Новая редакция
	кровотечения, протеинурию, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальную гипертензию. Для получения более подробной информации, касающейся безопасности применения бевацизумаба, см. соответствующую инструкцию по применению этого препарата.

Директор отдела регистрации
и клинических исследований
ЗАО "Сандоз" Горожанин А. В.