МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЭЛОКСАТИН®

Регистрационный номер: ЛСР-004213/08

Торговое наименование: Элоксатин®.

Международное непатентованное или группировочное наименование: оксалиплатин.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

В 1 мл концентрата содержится:

активное вещество: оксалиплатин 5 мг;

вспомогательное вещество: вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01XA03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к новому классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном. Оксалиплатин проявляет широкий спектр цитотоксического действия. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдается синергидное цитотоксическое действие.

115670

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные водные производные оксалиплатина, взаимодействуя с ДНК путем образования меж- и внутритяжевых мостиков, подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксичности и противоопухолевому эффекту.

Метастатический колоректальный рак (комбинация оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом)

Эффективность оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом (FOLFOX) и бевацизумабом при метастатическом колоректальном раке была оценена в двух клинических исследованиях, в качестве химиотерапии первой линии (исследование TREE) и химиотерапии второй линии (исследование ECOG).

Фармакокинетика

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме крови уже к концу его 2-х часового введения в дозе 85 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 крови и выводится почками в течение первых 48 часов.

К пятому дню около 54 % всей дозы обнаруживается в моче и менее 3 % - в кале.

Выведение оксалиплатина у пациентов с нарушениями функции почек различной степени тяжести

Выведение оксалиплатина достоверно коррелирует с клиренсом креатинина (КК). Общий плазменный клиренс ультрафильтрующейся платины уменьшается при КК 50-80 мл/мин на 34 %, при КК 30-49 мл/мин – на 57 %, а при КК менее 30 мл/мин на 79 % по сравнению с таковым при КК более 80 мл/мин. При снижении функции почек также снижаются почечный клиренс ультрафильтрующейся платины и выведение платины почками.

Показания к применению

115670

- Адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом).
- Диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом).
- Метастатический колоректальный рак (в качестве терапии первой линии в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом).
- Рак яичников (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к оксалиплатину и другим компонентам препарата, а также другим производным платины.
- Миелосупрессия (число нейтрофилов < 2000/мкл и/или тромбоцитов < 100000/мкл) до начала первого курса лечения.
- Периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (требуется мониторирование функции почек и коррекция режима дозирования, см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).
- У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или у пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT; при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомагниемия) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

115670

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время отсутствует информация по безопасности применения оксалиплатина у беременных женщин. На основании результатов доклинических исследований, предполагается, что препарат Элоксатин® при его применении в терапевтических дозах у человека будет приводить к гибели плода и/или оказывать тератогенное действие, и поэтому при беременности применение препарата Элоксатин® противопоказано.

Эффективные методы контрацепции должны применяться во время лечения и продолжаться после окончания лечения в течение 4 месяцев для женщин и 6 месяцев для мужчин.

Период грудного вскармливания

Выделение оксалиплатина в грудное молоко не изучалось. Во время лечения препаратом Элоксатин® следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Оксалиплатин применяется только у взрослых.

Режим дозирования

Адъювантная терапия рака ободочной кишки: внутривенно по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в течение 12 циклов (6 мес).

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

Метастатический колоректальный рак: внутривенно по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом

(до прогрессирования заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

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

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

Лечение рака яичников: внутривенно по 85 мг/м^2 1 раз в 2 недели в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

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

Способ применения

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

Внутривенная инфузия препарата проводится через инфузионную систему в периферические вены или через центральный венозный катетер одновременно с внутривенной инфузией кальция фолината в 5 % растворе декстрозы в течение 2-6 ч с помощью Y-образной системы для внутривенного введения, подсоединенной непосредственно перед местом введения. Эти два препарата нельзя смешивать в одной инфузионной емкости. Кальция фолинат не должен содержать в своем составе трометамол в качестве вспомогательного вещества и должен разводиться только 5 % раствором декстрозы и никогда не должен разводиться щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Раствор оксалиплатина не следует смешивать в одной и той же инфузионной емкости с другими препаратами.

115670

В случае экстравазации (попадания инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) введение его должно быть немедленно прекращено и начато обычное местное симптоматическое лечение.

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратации.

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

Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости.

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

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов < 1000/мкл), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов < 1000/мкл] с однократным повышением температуры тела > 38,3 ºС или устойчивым повышением температуры тела > 38 ºС в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов < 50000/мкл) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей и доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена на 25 % в дополнение к каждому требуемому в этом случае снижению дозы фторурацила.

При возникновении неврологических симптомов (парестезии, дизестезии – проявлений периферической сенсорной нейропатии) рекомендуются

115670

следующие изменения режима дозирования, исходя из их продолжительности и выраженности:

- при неврологических симптомах, наблюдающихся у пациента в течение более чем 7 дней, или при сохранении до следующего цикла лечения парестезии без функциональных нарушений, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25 %;
- при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, введение оксалиплатина должно быть прекращено;
- при уменьшении выраженности неврологических симптомов после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкими и средней степени нарушениями функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м^2. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м^2.

Пациенты с нарушениями функции печени

Изменение дозы у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Пациенты пожилого возраста

Профиль безопасности оксалиплатина при комбинации с фторурацилом у пациентов старше 65 лет аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет. Коррекция режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Инструкция по приготовлению раствора препарата

При приготовлении и при введении препарата Элоксатин® нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий. Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители.

Не разводить 0,9 % раствором натрия хлорида и не смешивать с другими щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Для приготовления инфузионного раствора концентрат препарата Элоксатин® разводят в 250-500 мл 5 % раствора декстрозы для получения концентрации не менее 0,2 мг/мл. Раствор для инфузий рекомендуется ввести сразу после приготовления. Если раствор не был введен сразу же после приготовления, его можно хранить в течение 24 ч при температуре от +2 до +8 °С, за исключением случаев, когда разведение препарата проводилось в контролируемых валидированных асептических условиях (в этих случаях хранение разведенного раствора при температуре от +2 до +8 °С не должно превышать 48 ч).

Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.

Вводить пациенту можно только прозрачный раствор.

Препарат нельзя вводить неразбавленным.

Побочное действие

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

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто

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

Часто

- Гиперкреатининемия, снижение массы тела.

115670

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто

- Инфекции.

Часто

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

Нечасто

- Сепсис (включая летальные исходы).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто

- Анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения.

- Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении препаратом Элоксатин® (85 мг/м^2 каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией препаратом Элоксатин® в дозе 130 мг/м^2 каждые 3 недели, например, частота анемии (80 % по сравнению с 60 %), частота нейтропении (70 % по сравнению с 15 %), частота тромбоцитопении (80 % по сравнению с 40 %).

- Тяжелая анемия (гемоглобин < 8 г/дл) или тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 50000/мкл) возникали с одинаковой частотой (< 5 % пациентов, когда препарат Элоксатин® применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом).

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

Часто

- Фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень).

Редко

- Иммуно-аллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения.
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая

115670

летальные исходы (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто

- Тошнота, рвота, диарея, запор.

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

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

Часто

- Диспепсия.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
- Желудочно-кишечное кровотечение.
- Кровотечение из прямой кишки.

Редко

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко

- Синдром печеночной синусоидальной обструкции, также известный под названием вено-окклюзионной болезни печени или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут быть портальная гипертензия и/или повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

Нарушения со стороны нервной системы

115670

Очень часто

● Острые нейросенсорные проявления.

Эти симптомы обычно возникают в конце 2-часовой инфузии препарата Элоксатин® или в течение нескольких часов после введения препарата и самостоятельно уменьшаются в течение нескольких следующих часов или дней и часто вновь возникают в последующих циклах. Они могут возникать или усиливаться при воздействии низких температур или холодных предметов. Обычно они выражаются в появлении преходящей парестезии, дизестезии и гипестезии.

Острый синдром гортанно-глоточной дизестезии возникает у 1-2 % пациентов и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки/ощущения удушья без каких-либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии), или же ларингоспазма или бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания).

Другие, иногда встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, как ассоциирующиеся с вышеперечисленными нежелательными явлениями, так и встречающиеся изолированно: птоз; диплопия (двоение в глазах); афония, дисфония, охриплость голоса, иногда описываемые как паралич голосовых связок; нарушение чувствительности языка или дизартрия, иногда описываемая как афазия; невралгия тройничного нерва, лицевые боли, боли в глазах, снижение остроты зрения, сужение полей зрения. Кроме этого, наблюдались следующие симптомы: спазм жевательных мышц, мышечные спазмы, непроизвольные мышечные сокращения, мышечные подергивания, миоклонус; нарушение координации, нарушение походки, атаксия, нарушения равновесия; чувство сдавления/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке.

● Дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная нейропатия.

- Лимитирующей токсичностью препарата Элоксатин® является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической

115670

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, рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы приблизительно 800 мг/м^2 (например, 10 циклов) составляет $\leq$ 15 %. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения.

- Дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений).
- Головная боль.

Часто

- Головокружение.
- Менингизм.

Редко

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

Нарушения психики

Часто

- Депрессия.
- Бессонница.

115670

Нечасто

- Нервозность.

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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто

- Одышка.
- Кашель.

Часто

- Икота.
- Легочная эмболия.

Редко

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

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто

- Носовое кровотечение.

Часто

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

115670

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто

- Гематурия.
- Дизурия.

Очень редко

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто

- Поражение кожи.

Часто

- Алопеция (менее чем у 5 % пациентов при монотерапии).
- Эритематозная сыпь.
- Ладонно-подошвенная эритродизестезия.
- Повышенная потливость.
- Изменения со стороны ногтей.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко

- Преходящее снижение остроты зрения; сужение полей зрения, неврит зрительного нерва.
- Преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто

- Ототоксичность.

Редко

- Глухота.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень часто

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

115670

Часто

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто

- Повышенная утомляемость.
- Лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее), или, возможно, вследствие иммунологических механизмов.
- Астения.
- Реакции в месте введения.

Сообщалось о развитии реакций в месте введения, 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 препарат Элоксатин® вводится через периферическую вену.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто

- Анорексия, гипергликемия, гипернатриемия.

Часто

- Гипокальциемия.

Постмаркетинговый опыт

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частота неизвестна

- Септический шок (включая летальные исходы).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна

- Гемолитико-уремический синдром.

- Аутоиммунная панцитопения.
- Панцитопения.
- Вторичная лейкемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна

- Судороги.
- Цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота неизвестна

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна

- Отсроченная реакция гиперчувствительности.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Гиперчувствительный васкулит.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

- Падения и связанные с падением травмы.

Комбинированная терапия оксалиплатина с фторурацилом/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 (исследование TREE).

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

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

Передозировка

Симптомы

В случае передозировки можно ожидать более выраженного проявления побочных эффектов.

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови *in vitro* при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроатом натрия не наблюдалось.

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

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

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

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

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

Особые указания

Препарат Элоксатин® должен применяться только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми

115670

препаратами.

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Элоксатин® следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек и печени.

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

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

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

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

Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивого сохранения симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локальные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания

115670

лечения по схеме адъювантного применения препарата.

Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение 6 часов. Для предотвращения развития дизестезии пациенту рекомендуется избегать переохлаждения, а также приема слишком холодной пищи и напитков во время введения и в течение нескольких часов после введения препарата Элоксатин®.

При появлении не поддающихся другому объяснению симптомов со стороны дыхательной системы (сухой кашель, одышка, хрипы или выявление инфильтрации легких при рентгенологическом исследовании) лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения с помощью дополнительных исследований наличия интерстициального поражения легких.

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой, может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных средств. С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Элоксатин® и фторурацила.

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

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

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

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

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

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

Гемолитико-уремический синдром является жизнеугрожающим побочным эффектом. Применение оксалиплатина должно быть прекращено при появлении первых симптомов микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение концентраций билирубина, креатинина, азота мочевины, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа.

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени

115670

или развития портальной гипертензии, не являющихся с очевидностью следствием наличия метастазов в печени, следует обследовать пациента на предмет очень редко встречающегося поражения печеночных сосудов, вызываемого оксалиплатином.

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

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

При применении препарата Элоксатин® отмечалось развитие рабдомиолиза, включая летальные исходы. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение препаратом Элоксатин® должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то должны быть проведены соответствующие

115670

лечебные мероприятия. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с препаратом Элоксатин® лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

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

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

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

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нарушения зрения, в особенности преходящая потеря зрения (обратимая после отмены терапии) могут представлять опасность для пациентов при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможном влиянии этих явлений на их способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально

115670

опасными видами деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл.

По 10 мл препарата во флакон из прозрачного стекла, укупоренный темно-серой резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышечкой типа flip-off® зеленого цвета.

По 20 мл препарата во флакон из прозрачного стекла, укупоренный темно-серой резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышечкой типа flip-off® синего цвета.

По 40 мл препарата во флакон из прозрачного стекла, укупоренный темно-серой резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышечкой типа flip-off® оранжевого цвета.

По 1 флакону в пластиковую контурную ячейковую упаковку с покрытием.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, Франция.

Производитель (выпускающий контроль качества):

115670

1) Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

Bruningstrasse 50, H600, H500, H590, 65926 Frankfurt (Main), Germany.

2) ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия.

302516, Россия, Орловская область, Орловский район, с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

Претензии потребителей направлять по адресу в России: 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

В случае упаковки препарата на ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия претензии потребителей направлять по адресу:

302516, Россия, Орловская область, Орловский район, с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

Телефон/факс: +7(486) 2 44 00 55.

Менеджер по регистрации О.М. Ковбасенко

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА «САНОФИ-АВЕНТИС ГРУПП» (ФРАНЦИЯ) «SANOFI-AVENTIS GROUPE» (FRANCE) Регуляторный департамент НЗА 2015007151 * МОСКВА *

CCDS. v. 15

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2 ФГБУ НЦЭСМП

115670