



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
ЭЛОКСАТИН®
ELOXATINE®

Торговое название препарата: Элоксатин®.

Действующее вещество (МНН): 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.

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.

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/м², 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

- Адьювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (С по Дьюку) после радикальной резекции первичной опухоли (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом).
- Диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом).
- Рак яичников в качестве 2-ой линии терапии.

Способ применения и дозы

Оксалиплатин применяется только у взрослых.

Режим дозирования

Адьювантная терапия рака ободочной кишки: внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в течение 12 циклов (6 месяцев).

Лечение диссеминированного колоректального рака: внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом (до прогрессии заболевания или развития явлений непереносимой токсичности).

Лечение рака яичников: внутривенно по 85 мг/м² 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 часов 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 системе с другими препаратами.

В случае экстравазации (попадания инфузионного раствора с препаратом в окружающие вены 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 курса лечения или до начала лечения (до первого курса лечения) назначение следующего курса или первого курса 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 точным определением количества лейкоцитов и тромбоцитов.

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов <1000/мкл), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов <50000/мкл) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей, и доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена на 25% в дополнение к каждому требуемому в этом случае снижению дозы фторурацила.

При возникновении неврологических симптомов (парестезии, дизестезии – проявлений периферической сенсорной нейропатии) рекомендуются следующие изменения режима дозирования, исходя из их продолжительности и выраженности:

– при неврологических симптомах, беспокоящих пациента, продолжительностью 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.

Больные с почечной недостаточностью

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкими и умеренными нарушениями функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м². У пациентов с тяжелым нарушением функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м².

Больные с нарушениями функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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

Инструкция по приготовлению раствора 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 растворять и не разбавлять 0,9% раствором натрия хлорида и не смешивать с другими щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Для приготовления инфузионного раствора концентрат Элоксатин® разводят в 250-500 мл 5% раствора декстрозы для получения концентрации не менее 0,2 мг/мл. Раствор для инфузий рекомендуется использовать сразу после приготовления. Если раствор не был введен сразу же после приготовления, его можно хранить в течение 24 часов при температуре от +2 °С до +8 °С.

Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.

Использовать можно только прозрачный раствор.

Препарат нельзя вводить неразбавленным.

Противопоказания

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

С осторожностью

- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (требуется мониторинг функции почек и коррекция режима дозирования, см. раздел «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Побочные действия

Частота побочных эффектов, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень частые ($>1/10$); частые ($>1/100$, $\leq 1/10$); нечастые ($>1/1000$, $\leq 1/100$); редкие ($>1/10000$, $\leq 1/1000$); очень редкие ($\leq 1/10000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна – по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным.

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом

– Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень частые

- Анемия, нейтропения, тромбоцитопения.
- Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении препаратом Элоксатин® (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с фторурацил +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией препаратом Элоксатин® в дозе 130 мг/м² каждые 3 недели, например, частота анемии (80% по сравнению с 60%), частота нейтропии (70% по сравнению с 15%), частота тромбоцитопении (80% по сравнению с 40%).
- Тяжелая анемия (гемоглобин <8 г/дл) или тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<50000/\text{мкл}$) возникали с одинаковой частотой ($<5\%$ пациентов, когда препарат Элоксатин® применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом).
- Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$) возникала с большей частотой при использовании препарата Элоксатин® в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией препаратом Элоксатин® (40% по сравнению с 15% пациентов).

Частые

- Фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень).

Редкие

- Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения.

– Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень частые

- Тошнота, рвота, диарея.
- С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, кишечной непроходимости, нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Элоксатин® и фторурацила.
- Стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек).

- Боли в животе.

Частые

- Желудочно-кишечное кровотечение.

Редкие

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

– Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редкие

- 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 или повышение активности [печеночных] трансаминаз, щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

– Нарушения со стороны нервной системы

Очень частые

- 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 (отсутствие стридора или свистящего дыхания).

Другие иногда встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, или ассоциирующиеся с вышеперечисленными нежелательными явлениями или 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, произвольные мышечные сокращения, мышечные подергивания, миоклонус; нарушение координации, нарушение походки, атаксия, нарушения равновесия; чувство сдавливания/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 сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85%-95% пациентов).

– Время сохранения этих симптомов, которые обычно уменьшаются между циклами лечения, увеличивается с увеличением количества проведенных циклов лечения. Возникновение болей или функциональных нарушений и их продолжительность являются показаниями для

коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел «Способ применения и дозы, рекомендации по коррекции режима дозирования оксалиплатина»). Эти функциональные

нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы приблизительно 800 мг/м² (например, 10 циклов) составляет ≤15%. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения.

- Дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений).

Редкие

- Дизартрия.
- Исчезновение глубоких сухожильных рефлексов.
- Симптом Лермитта.
- Обратимая парието-окципитальная лейкоэнцефалопатия.

– *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Очень частые

- Боли в спине. В случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, так как имелись редкие сообщения о его развитии.

Частые

- Артралгия.

– *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Очень частые

- Кашель.

Частые

- Икота.

Редкие

Острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом; легочный

фиброз (см. раздел «Особые указания»).

– *Нарушения со стороны сосудов*

Очень частые

- Носовое кровотечение.

Частые

- Тромбоз глубоких вен.
- Тромбоэмболия.
- Повышение артериального давления.

– Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редкие

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

– Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частые

- Алопеция (менее 5% пациентов при монотерапии).

– Нарушения со стороны органа зрения

Редкие

- 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

Редкие

- Глухота.

– Нарушения со стороны иммунной системы

Очень частые

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

Частые

- 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 частые

- Слабость.
- Лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее) или вследствие возможной иммунной реакции.
- 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 в периферическую вену.

– Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто

- Анорексия.

Постмаркетинговый опыт

– Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна

- Гемолитико-уремический синдром.

– **Нарушения со стороны нервной системы**

Частота неизвестна

- Судороги.

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.

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

У пациентов, получающих Элоксатин® 85 мг/м² непосредственно перед введением фторурацила, не наблюдалось изменений в концентрациях фторурацила в крови.

Особые указания

ЭлоксатинR должен применяться только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата ЭлоксатинR, следует проводить контроль содержания форменных элементов 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/м².

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 средствами, 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».

Больных следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения.

Локальные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания лечения по схеме адьювантного применения препарата.

Больным, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-х 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 наличия интерстициального пневмонита с помощью дополнительных исследований 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, кишечной обструкции и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Элоксатин® и фторурацила. Больные должны быть подробно проинформированы о возможности развития диареи/рвоты и нейтропении после применения оксалиплатина в комбинации с фторурацилом, для того, чтобы при их появлении пациент мог немедленно обратиться к своему лечащему врачу для срочного получения необходимого лечения по их поводу.

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

Признаками и симптомами обратимой парието-окципитальной 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 обратимой парието-

окципитальной лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени или развития портальной гипертензии, не являющихся с очевидностью следствием наличия метастазов в печени, следует обследовать пациента на предмет очень редко встречающегося поражения печеночных сосудов.

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

Женщинам и мужчинам во время лечения оксалиплатином следует использовать надежные методы контрацепции.

При использовании оксалиплатина должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно и тщательно промыть их водой.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

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.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте и не использовать после истечения срока годности.

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.

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-offR зеленого цвета.

По 20 мл препарата во флакон из прозрачного стекла, укупоренный темно-серой резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышечкой типа flip-offR синего 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 30 °С.

Не замораживать.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, Франция.

1-13, бульвар Ромэн Роллан - 75014 Париж, Франция.

Производитель

Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Брюнингштрассе 50, Д-65926,

Франкфурт-на-Майне, Германия.