

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «21»\_\_\_06\_\_\_\_\_2017 г.  
№ N008922

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства**

**ЭЛОКСАТИН®**

**Торговое название**

Элоксатин®

**Международное непатентованное название**

Оксалиплатин

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления инфузионного раствора 5 мг/мл

**Состав**

1 мл концентрата (концентрированного раствора) содержит  
*активное вещество* - оксалиплатин 5 мг,  
*вспомогательное вещество* - вода для инъекций.

**Описание**

Прозрачный, бесцветный раствор

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие.  
Платина-содержащие препараты. Оксалиплатин.  
Код АТХ L01XA03

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Фармакокинетика различных активных метаболитов не была определена. Фармакокинетические параметры ультрафильтруемой платины, т.е. представляющей собой смесь всех несвязанных, активных и неактивных разновидностей платины после 2-часового введения оксалиплатина в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели, на протяжении 1-5 циклов и оксалиплатина в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели, на протяжении 1-3 циклов, следующая:

**Обзор оценки фармакокинетических параметров платины в ультрафильтрате после многократных доз оксалиплатина по 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели и по 130 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели**

Доза	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>0-48</sub> (мкг·ч/мл)	AUC (мкг·ч/мл)	t <sub>1/2α</sub> (ч)	t <sub>1/2β</sub> (ч)	t <sub>1/2γ</sub> (ч)	V <sub>ss</sub> (л)	CL (л/ч)
<b>85 мг/м<sup>2</sup></b> Среднее СО	0,814 0,193	4,19 0,647	4,68 1,40	0,43 0,35	16,8 5,74	391 406	440 199	17,4 6,35
<b>130 мг/м<sup>2</sup></b> Среднее СО	1,21 0,10	8,20 2,40	11,9 4,60	0,28 0,06	16,3 2,90	273 19,0	582 261	10,1 3,07

Средние значения AUC<sub>0-48</sub> и C<sub>max</sub> определяли во время курса 3 (85 мг/м<sup>2</sup>) или курса 5 (130 мг/м<sup>2</sup>).

Средние значения AUC, V<sub>ss</sub> и CL рассчитаны во время курса 1.

Значения C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> и CL рассчитаны с использованием некомпартментного анализа.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> и t<sub>1/2γ</sub> рассчитаны с использованием компартментного анализа (курсы 1-3 совместно).  
СО – стандартное отклонение.

После 2-часовой инфузии 15% введенной платины находится в системном кровотоке, остальные 85% быстро распределяются по тканям или выводятся с мочой. В результате необратимого связывания с эритроцитами и плазмой периоды полувыведения в этих средах близки к естественному обороту эритроцитов и альбумина сыворотки. Кумуляции в плазменном ультрафильтрате после введения по 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели или по 130 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели не было, стадия насыщения была достигнута в этой среде на первом цикле лечения. Вариабельность между субъектами и у одного и того же субъекта обычно низкая.

Биотрансформация *in vitro* считается результатом неэнзимной деградации, доказательств опосредованного цитохромом P450 метаболизма диаминоцикло-гексанового (DACH) кольца нет.

В организме больных оксалиплатин подвергается всесторонней биотрансформации, и к концу 2-часовой инфузии в плазменном ультрафильтрате не обнаруживалось исходного активного вещества. Некоторые цитотоксические продукты биотрансформации, в том числе разновидности монохлоро-, дихлоро- и диакво-DACH – платина, были обнаружены в системном кровотоке вместе с рядом неактивных конъюгатов на более поздних отрезках времени.

Платина выводится преимущественно с мочой, в основном в течение первых 48 часов после введения.

К пятому дню около 54% общей дозы было обнаружено в моче и менее 3% - в кале. Значительное снижение клиренса с 17,6 ± 2,18 л/час до 9,95 ± 1,91 л/час при почечной недостаточности наблюдалось наряду со статистически значимым уменьшением объема распределения от 330 ± 40,9 до 241 ± 36,1

л. Влияние тяжелой почечной недостаточности на клиренс платины не изучалось.

Влияние почечной недостаточности на биодоступность оксалиплатина изучалось у пациентов с варьирующими степенями нарушения функции почек. Оксалиплатин вводился дозой 85 мг/м<sup>2</sup> в контрольной группе пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин, n = 12) и пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина = от 50 до 80 мл/мин, n = 13) и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина = от 30 до 49 мл/мин, n = 11) и дозой 65 мг/м<sup>2</sup> у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин, n = 5).

Медианное значение подвергания воздействию составило 9, 4, 6 и 3 цикла, соответственно, а фармакокинетические данные на 1 цикле были получены в группах из 11, 13, 10 и 4 пациентов, соответственно.

Увеличение было отмечено в значении AUC платины в ультрафильтрате плазмы (УФП), в значении AUC/доза, а уменьшение – в клиренсе, а также общем и почечном объемном распределении V<sub>ss</sub> с повышением нарушения функции почек, в частности в (небольшой) группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью: оценка точек (60% доверительный интервал) проанализированных средних коэффициентов по почечной функции по сравнению с нормальной функцией почек для значения AUC/доза составили 1.36 (10.8, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) и 4.81 (3.49, 6.64) для пациентов с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени и с тяжелым нарушением функции почек, соответственно.

Элиминация оксалиплатина значительно коррелировала с клиренсом креатинина. Общий клиренс платины УФП составил соответственно 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) и 0.21 (0.15, 0.29) и для V<sub>ss</sub> соответственно 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) и 0.27 (0.20, 0.36) для пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени. Общий клиренс платины ПУФ из организма, следовательно, снизился на 26% у пациентов с легкой почечной недостаточностью, на 57% у пациентов с умеренной почечной недостаточностью и на 79% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Почечный клиренс платины УФП снизился на 30% у пациентов с легкой почечной недостаточностью, на 65% у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, и на 84% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Было отмечено увеличение в бета-полупериоде платины УФП при повышенной почечной недостаточности, главным образом, в группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Несмотря на небольшое количество пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, эти данные необходимо принимать во внимание при назначении оксалиплатина

пациентам с почечной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особые указания»).

### **Фармакодинамика**

Оксалиплатин является противоопухолевым активным веществом, относящимся к классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с 1,2-диаминоциклогексаном (DACH) и группой оксалата.

Элоксатин<sup>®</sup> является единственным энантиомером, (SP-4-2)-[(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин-kN, kN'] [этандиоато(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] платиной.

Элоксатин<sup>®</sup> обладает широким спектром как цитотоксичности *in vitro*, так и противоопухолевой активности *in vivo* на различных системах моделей опухолей, в том числе и в моделях колоректального рака человека. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных, резистентных к цисплатину клеточных линиях. Синергическое цитотоксическое действие наблюдалось в случае комбинации с 5-фторурацилом как *in vitro* так и *in vivo*.

Исследования по изучению механизма действия Элоксатина, подтверждают гипотезу о том, что водные производные, полученные в результате биотрансформации оксалиплатина, взаимодействуют с ДНК для образования перекрёстных связей, как между молекулярных цепочек, так и внутри них, результатом чего является нарушение синтеза ДНК, приводящее к цитотоксическому и противоопухолевому эффектам.

### **Показания к применению**

- адъювантное лечение колоректального рака III стадии (С по Дьюку) после полной резекции первичной опухоли в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ) и фолиновой кислотой
- лечение метастатического колоректального рака в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ) и фолиновой кислотой

### **Способ применения и дозы**

Приготовление цитотоксических растворов для инъекций должно всегда выполняться обученным квалифицированным персоналом, обладающим знаниями об используемых лекарственных препаратах, в условиях, обеспечивающих целостность лекарственного препарата, защиту окружающей среды и, в частности, защиту персонала, работающего с лекарственными препаратами согласно больничной практике. Для приготовления растворов цитотоксических веществ требуется отдельное помещение, в котором запрещается курить, употреблять пищу или напитки.

#### *Дозировка*

Только для взрослых.

Рекомендованная доза Элоксатина при адъювантном лечении составляет 85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, повторяется каждые две недели в течение 12 циклов (6 месяцев).

Рекомендованная доза Элоксатина при лечении метастатического колоректального рака составляет  $85 \text{ мг/м}^2$  внутривенно, повторяемая каждые две недели до начала прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Дозу необходимо корректировать в зависимости от переносимости.

*Элоксатин всегда следует вводить до фторопиримидинов, т.е. до введения 5-фторурацила.*

Элоксатин вводится в виде 2-6-часовых внутривенных инфузий в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл), чтобы получить концентрацию в диапазоне между 0,2 мг/мл и 0,7 мг/мл, концентрация 0,7 мг/мл эквивалентна самой высокой концентрации, применяемой в клинической практике для дозы оксалиплатина в  $85 \text{ мг/м}^2$ .

Элоксатин используется преимущественно в комбинации с непрерывной инфузией 5-фторурацила. В двухнедельной лечебной схеме использовались режимы 5-фторурацила, совмещающие болюсное и непрерывное инфузионное введение.

*Особые популяции*

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Элоксатин не должен назначаться пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью (см. «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

У больных с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени рекомендуемая доза оксалиплатина составляет  $85 \text{ мг/м}^2$  (см. «Особые указания», «Фармакокинетика»).

*Пациенты с нарушением функции печени*

У больных с различными степенями нарушения функции печени частота и тяжесть гепатобилиарных нарушений были связаны с прогрессированием заболевания и исходными патологическими отклонениями в функции печени. Во время клинического развития коррекция дозы для больных с нарушенной функцией печени не проводилась.

*Больные пожилого возраста*

Не наблюдалось усиления тяжёлой токсичности у больных старше 65 лет при применении его в качестве монотерапии или в комбинации с 5-фторурацилом. Поэтому коррекция дозы для больных пожилого возраста не требуется.

*Педиатрическая популяция*

Элоксатин не показан для применения у детей. Эффективность Элоксатина в качестве средства монотерапии солидных опухолей в педиатрической популяции не установлена.

*Способ введения*

Элоксатин вводится во внутривенной инфузии.

Введение оксалиплатина не требует гипергидратации.

Элоксатин, разбавленный в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл) для получения концентрации не меньше 0,2 мг/мл, нужно вводить в центральную венозную систему или в периферическую вену в течение 2-6

часов. Инфузия Элоксатина всегда должна предшествовать введению 5-фторурацила.

В случае экстравазации нужно немедленно прекратить введение препарата.

#### *Инструкция для использования*

Перед использованием Элоксатин нужно разбавить. Для разбавления концентрата для инфузионного раствора можно использовать исключительно 5% раствор глюкозы (50 мг/мл).

#### *Особые меры предосторожности при введении*

- НЕ применять инъекционное оборудование, содержащее алюминий.
- НЕ вводить неразбавленным.
- Для разбавления применять только 5% раствор глюкозы. Готовя инфузию, НЕ разбавлять с помощью растворов натрия хлорида или растворов, содержащих хлорид.
- НЕ смешивать с другими лекарственными препаратами в одной и той же инфузионной ёмкости и НЕ вводить одновременно через одну и ту же систему вливания.
- НЕ смешивать с щелочными лекарственными препаратами или растворами, в особенности с 5-фторурацилом, препаратами фолиновой кислоты, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, солями трометамола других лекарственных препаратов. Щелочные лекарственные препараты и растворы негативно повлияют на стабильность Элоксатина.

#### *Инструкции по применению с фолиновой кислотой (в форме кальция фолината или династрия фолината)*

Внутривенная инфузия 85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл) вводится одновременно с внутривенной инфузией фолиновой кислоты в 5% растворе глюкозы (50 мг/мл), на протяжении 2-6 часов, с использованием Y-образной системы вливания, размещённой непосредственно перед местом инфузии.

Эти два лекарственных препарата не следует смешивать в одной инфузионной ёмкости. Фолиновая кислота не должна содержать трометамол в качестве вспомогательного вещества и должна разбавляться исключительно 5% раствором глюкозы (50 мг/мл), но ни в коем случае с щелочными растворами или растворами, содержащими хлорид.

#### *Инструкции по применению с 5-фторурацилом*

Элоксатин всегда следует вводить до введения фторпиримидинов, т.е. 5-фторурацила. После введения Элоксатина систему следует промыть и затем вводить 5-фторурацил.

Дополнительную информацию по лекарственным препаратам, комбинируемым с Элоксатином, смотрите в обзоре характеристик препарата соответствующего производителя.

**ИСПОЛЬЗУЙТЕ ТОЛЬКО** рекомендуемые растворители (указанные ниже).

Любой восстановленный раствор, в котором обнаруживаются следы осадка, нельзя вводить и необходимо удалить в соответствии с нормативными требованиями по удалению токсичных отходов (см. ниже).

#### *Восстановление раствора*

- Для восстановления раствора необходимо использовать воду для инъекций или 5% раствор глюкозы (50 мг/мл)
- 20-мг флакон: добавьте 4 мл растворителя, чтобы получилась концентрация 5 мг/мл
- 50-мг флакон: добавьте 10 мл растворителя, чтобы получилась концентрация 5 мг/мл
- 100-мг флакон: добавьте 20 мл растворителя, чтобы получилась концентрация 5 мг/мл

С микробиологической и химической точки зрения восстановленный раствор необходимо сразу разбавлять в 5% растворе глюкозы (50 мг/мл).

Перед использованием внимательно осмотрите его. Следует использовать только прозрачные растворы, не содержащие включений.

Лекарственный препарат предназначен исключительно для однократного применения. Любое количество неиспользованного концентрата следует уничтожить.

#### *Разведение для внутривенной инфузии*

Извлечь из флакона требуемое количество концентрата и затем разбавить 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл), чтобы получить концентрацию оксалиплатина между 0,2 мг/мл и 0,7 мг/мл. Диапазон концентраций, при которых доказана физико-химическая стабильность оксалиплатина находится между 0,2 мг/мл и 2,0 мг/мл. Вводить во внутривенной инфузии.

Физико-химическая стабильность после разбавления 5% раствором глюкозы была продемонстрирована в течение 48 часов при температуре от +2 °C до +8°C или 24 часов при +25 °C. С микробиологической точки зрения этот инфузионный препарат следует использовать сразу же.

Если препарат не использован сразу, ответственность за продолжительность хранения препарата и за условия хранения перед применением лежит на пользователе; хранение не должно превышать 24 часа при +2 °C - +8°C, если разбавление производится не в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Перед использованием внимательно осмотрите его. Использовать следует только прозрачные растворы без частиц.

Лекарственный препарат предназначен исключительно для однократного применения. Любое количество неиспользованного раствора должно быть уничтожено (см. ниже «Удаление отходов»).

НИКОГДА не используйте для растворения натрия хлорид или растворы, содержащий хлорид.

Совместимость раствора Элоксатина для инфузии тестировали с типичными комплектами для вливания на основе ПВХ.

#### *Инфузия*

Введение Элоксатина не требует предварительной гидратации.

Элоксатин, разведённый в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл), чтобы получить концентрацию не менее 0,2 мг/мл, нужно инфундировать в периферическую вену или центральную венозную систему на протяжении 2-6 часов. Если Элоксатин вводится с 5-фторурацилом, то вливание оксалиплатина должно предшествовать введению 5-фторурацила.

#### *Инструкция для медперсонала*

Обращение медицинского персонала с этим цитотоксическим веществом требует соблюдения строгих мер предосторожности, чтобы гарантировать защиту работающего с ним человека и его окружения.

Приготовление инъекционных растворов цитотоксических веществ должно производиться специально обученными специалистами, знакомыми с используемыми лекарственными препаратами, в условиях, гарантирующих целостность препарата, защиту окружающей среды и, в особенности, защиту персонала, работающего с лекарственными препаратами, а также в соответствии с госпитальной методикой. Для этого требуется помещение, специально отведённое для этой цели. В этом помещении запрещается курить, есть и пить.

Персонал должен быть обеспечен соответствующей защитной одеждой, в частности халатами с длинными рукавами, защитными масками, шапочками, защитными очками, стерильными перчатками одноразового пользования, стерильными простынями для рабочего стола, контейнерами и мешками для сбора отходов.

С экскрементами и рвотными массами нужно обращаться с осторожностью.

Беременных женщин следует предупреждать, что им нужно избегать работы с цитотоксическими веществами.

Со всеми повреждёнными контейнерами нужно обращаться, соблюдая те же самые меры предосторожности, что и с загрязнёнными отходами. Загрязнённые отходы следует сжигать в пригодных для этого твердых контейнерах, снабжённых соответствующими надписями. См. ниже раздел «Удаление отходов».

В случае контакта концентрата или раствора Элоксатина для инфузии с кожей или со слизистыми оболочками незамедлительно тщательно промывайте их водой.

#### *Удаление отходов*

Остатки лекарственного препарата, так же как любых материалов, применявшихся для растворения, разведения и введения Элоксатина, нужно уничтожать согласно больничным стандартным процедурам, применимым к цитотоксическим агентам, и в соответствии с местными требованиями, имеющими отношение к удалению опасных отходов.



## **Побочные действия**

Самыми частыми нежелательными эффектами Элоксатина при применении его в комбинации с 5-фторурацилом или фолиновой кислотой были желудочно-кишечные реакции (диарея, тошнота, рвота и мукозит), гематологические (нейтропения, тромбоцитопения) и неврологические (острая периферическая сенсорная нейропатия от суммарной дозы). В целом, эти нежелательные реакции встречались чаще и протекали тяжелее при применении комбинации Элоксатина с 5-фторурацилом или фолиновой кислотой, чем при применении только 5-фторурацила и фолиновой кислоты.

### *Расстройства нервной системы*

Ограничительной для дозировки является неврологическая токсичность Элоксатина, которая включает в себя периферическую сенсорную нейропатию, характеризующуюся дизестезией и/или парестезией конечностей с судорогами или без них, часто вызываемой воздействием холода. Эти симптомы встречаются почти у 95% лечящихся больных. Продолжительность этих симптомов, обычно регрессирующих между курсами лечения, возрастает с числом лечебным курсов. Появление боли и/или функциональных нарушений является показанием (в зависимости от продолжительности симптомов) для коррекции дозы или даже отмены лечения (см. «Особые указания»).

Это функциональное нарушение подразумевает затруднение в выполнении точных движений и является вероятным последствием нарушения чувствительности. Риск развития персистирующих симптомов при общей дозе в 850 мг/м<sup>2</sup> (т.е. 10 циклов) составляет приблизительно 10%, достигая примерно 20% в случае общей дозы в 1020 мг/м<sup>2</sup> (т.е. 12 циклов).

В большинстве случаев неврологические жалобы и симптомы уменьшаются или полностью разрешаются после прекращения лечения. При адъювантном лечении колоректального рака, спустя 6 месяцев после окончания лечения у 87% больных симптомов не было, или же они были слабо выраженными. После 3-х годичного наблюдения приблизительно у 3% больных отмечались либо персистирующие локализованные парестезии умеренной интенсивности (2,3%), либо парестезии, способные влиять на функциональную активность (0,5%).

Были зарегистрированы острые нейросенсорные проявления. Они появляются в пределах нескольких часов после введения препарата и часто под воздействием холода. Они обычно проявляются в виде преходящей парестезии, дизестезии или гипестезии. Острый синдром гортанно-глоточной дизестезии встречается у 1-2% больных и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки (чувством удушья) без каких-либо объективных признаков респираторного дистресса (без цианоза или гипоксии), или ларингоспазма или же бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания). Хотя в таких случаях и применялись антигистаминные средства и бронходилататоры, симптомы быстро обратимы даже при отсутствии лечения. Продление процедуры вливания

помогает сократить частоту этого синдрома. Среди других, иногда наблюдавшихся симптомов, были спазм челюсти, мышечные спазмы, произвольные мышечные сокращения, миоклонус, нарушение координации движений, нарушение походки, атаксия, нарушение равновесия, ощущение стеснения в горле или грудной клетке, давление, дискомфорт и боль. Кроме того, дисфункция черепно-мозговых нервов может быть сопутствующей или же возникать как изолированное явление, такое как пальпебральный птоз, диплопия, афония, дисфония, хрипота (иногда описываемая как паралич голосовых связок), патологические ощущения в языке или дизартрия, иногда описываемая как афазия, невралгия тройничного нерва, боль в лице или глазах, снижение остроты зрения, нарушение поля зрения.

Во время лечения Элоксатином были зарегистрированы и другие неврологические симптомы, такие как дизартрия, потеря глубоких сухожильных рефлексов и симптом Лермитта. Зарегистрировано несколько отдельных случаев неврита зрительного нерва.

*Элоксатин при применении его в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ) /фолиновой кислотой*

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- боль, реакции в месте введения (местная боль, покраснение, отек и тромбоз). Экстравазация может также приводить к местной боли и воспалению, которые могут быть тяжелыми и вести к осложнениям, в т.ч. некрозу, особенно если Элоксатин вводится в периферическую вену
- лихорадка инфекционного (с фебрильной нейтропенией или без нее) или в отдельных случаях иммунного генеза; ощущение усталости
- астения, прибавление массы тела при применении схемы адъювантного лечения
- общая аллергия/аллергические реакции, возникающие в основном во время инфузии, иногда даже фатальные (общие аллергические реакции, такие как сыпь, в частности, крапивница, конъюнктивит, ринит); общие анафилактические или анафилактоидные реакции, в том числе бронхоспазм, боль в грудной клетке, ангионевротический отек, гипотензия и анафилактический шок
- периферическая сенсорная нейропатия, головная боль, сенсорные нарушения
- анорексия, стоматит/мукозит, тошнота, рвота, абдоминальные боли, запор, диарея. При тошноте и рвоте показана профилактика и/или лечение сильными противорвотными средствами. Тяжелая диарея и/или рвота может приводить к обезвоживанию, паралитическому илеусу, кишечной непроходимости, гипокалиемии, метаболическому ацидозу и нарушению функции почек, особенно при комбинировании Элоксатина с 5-фторурацилом (5-ФУ).
- боль в спине, носовое кровотечение, инфекции, одышка, кашель, нарушения вкуса
- кожные нарушения, алопеция

- анемия, нейтропения, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения
- повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и других печеночных ферментов, повышение билирубина, гипергликемия, гипокалиемия, гипернатриемия

*Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

- снижение массы тела (при применении схемы лечения метастазирующего рака)
- головокружение, двигательные нарушения вследствие невритов, явления менингизма, депрессия, бессонница
- диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, икота
- дегидратация
- артралгия, боли в костях
- гематурия, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, гиперемия, гипертензия
- кровотечение, в т.ч. желудочно-кишечное, ректальное кровотечение
- ринит, инфекции верхних дыхательных путей
- эксфолиативный дерматит ("синдром ладоней и стоп"), сыпь, в т.ч. эритематозная сыпь, усиленное потоотделение, нарушение придатков (производных элементов)
- дизурия, частое и патологическое мочеиспускание
- конъюнктивит, нарушения зрения
- фебрильная нейтропения, нейтропенический сепсис
- повышение уровня креатинина в плазме крови

*Нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )*

- илеус, кишечная непроходимость
- метаболический ацидоз
- нервозность, ототоксичность

*Редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )*

- иммуноаллергическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия
- дизартрия
- синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)
- панкреатит
- колит, в т.ч. диарея, вызванная *Clostridium difficile*
- интерстициальная болезнь легких, иногда летальная, фиброз легких
- глухота
- временное нарушение остроты зрения, нарушение полей зрения, неврит зрительного нерва
- преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения терапии

*Очень редко ( $< 1/10000$ )*

- синдром синусоидальной обструкции печени, известный также как вено-окклюзивная болезнь печени, или патологические гистологические проявления, связанные с этим нарушением печени, в том числе пелиоз печени, нодулярная регенеративная гиперплазия, перисинусоидальный фиброз. Клиническими проявлениями могут быть портальная гипертензия и/или повышенная активность трансаминаз.

- острый тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит и острая почечная недостаточность

#### *Неизвестная частота*

- гемолитический уремический синдром
- конвульсии

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к оксалиплатину в анамнезе
- миелосупрессия до начала первого курса лечения (нейтрофилы  $< 2 \times 10^9/\text{л}$  и/или числом тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ )
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до первого курса лечения
- тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин)
- период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### **Лекарственные взаимодействия**

У больных, получивших однократную  $85 \text{ мг/м}^2$  дозу Элоксатина непосредственно перед введением 5-фторурацила, изменений в уровне экспозиции 5-фторурацилом не наблюдалось.

Не наблюдалось существенного вытеснения Элоксатина из связи с плазменными белками *in vitro* при применении следующих соединений: эритромицин, салицилаты, гранисетрон, паклитаксел и натрия вальпроат.

#### *Несовместимости*

Разведённый лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарствами в одной и той же инфузионной ёмкости или инфузионной системе. Элоксатин можно вводить вместе с фолиновой кислотой через Y-образную систему.

- НЕ смешивать с щелочными лекарственными препаратами или растворами, в частности с 5-фторурацилом, препаратами фолиновой кислоты, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, и солями трометамола других лекарственных препаратов. Щелочные лекарственные средства и растворы отрицательно повлияют на стабильность оксалиплатина.
- НЕ разбавлять оксалиплатин в солевых и других растворах, содержащих хлоридные ионы (в том числе хлориды кальция, калия или натрия).
- НЕ смешивать с другими лекарственными препаратами в одной и той же инфузионной ёмкости или инфузионной системе
- НЕ применять оборудование, предназначенное для внутривенного вливания, содержащее алюминий

Как и в случае других потенциально токсичных веществ, при работе с растворами оксалиплатина следует проявлять осторожность.

## Особые указания

Элоксатин должен использоваться только в отделениях, специализирующихся по введению цитотоксических препаратов, и должен вводиться под наблюдением врача компетентного в применении химиотерапевтических средств от онкологических заболеваний.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Больные с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени выраженности должны находиться под строгим мониторингом и коррекция дозы должна проводиться на основании токсичности.

### *Реакции гиперчувствительности*

Больных с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе следует строго контролировать. В случае анафилактической реакции на Элоксатин, инфузию следует немедленно прекратить и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Возобновление введения Элоксатина противопоказано. Перекрестные реакции, иногда даже фатальные, сообщались в отношении всех продуктов, содержащих платину.

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

### *Неврологические симптомы*

Неврологическая токсичность Элоксатина должна строго контролироваться, особенно, если препарат вводится вместе с другими лекарственными препаратами со специфической неврологической токсичностью. Неврологическое обследование следует проводить перед началом каждого введения, а впоследствии – периодически.

Больным, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после двухчасовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию Элоксатина следует производить на протяжении 6 часов.

### *Периферическая нейропатия*

Если появляются неврологические симптомы (парестезия, дизестезия), последующая рекомендуемая коррекция дозы Элоксатина должна основываться на продолжительности и степени тяжести этих симптомов:

- если симптомы сохраняются больше семи дней и причиняют неудобство, последующую дозу Элоксатина нужно снизить с 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (метастатическая схема) или до 75 мг/м<sup>2</sup> (адьювантная схема лечения)
- если парестезия без функциональных нарушений сохраняется до следующего цикла, последующую дозу Элоксатина нужно снизить с 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (метастатическая схема) или до 75 мг/м<sup>2</sup> (адьювантная схема)
- если парестезия с функциональными нарушениями сохраняется до следующего цикла, Элоксатин следует отменить
- если эти симптомы ослабевают после отмены терапии Элоксатина, можно рассмотреть вопрос о продолжении терапии.

Больных следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания лечения. Локализованные умеренные парестезии или парестезии, которые могут препятствовать функциональной активности, могут персистировать до 3 лет после окончания лечения, проводившегося по адъювантной схеме.

#### *Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)*

Сообщалось о случаях синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (или синдрома обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) у пациентов, получающих оксалиплатин в сочетании с химиотерапией. СОЗЛ представляет собой редкое обратимое нарушение с быстрой неврологической прогрессией, которая может включать эпилептические припадки, гипертензию, головную боль, спутанность сознания, слепоту и другие зрительные или неврологические нарушения (см. «Побочные действия»).

Диагноз СОЗЛ подтверждается с помощью визуализации мозга, желательно посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ).

#### *Тошнота, рвота, диарея, дегидратация и гематологические нарушения*

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется в виде тошноты и рвоты, служит обоснованием для профилактической и/или лечебной противорвотной терапии («Побочные действия»).

Обезвоживание может быть вызвано тяжёлой диареей или рвотой, паралитический илеус, непроходимость кишечника, гипокалиемия, метаболический ацидоз и нарушение функции почек возникают особенно при комбинации оксалиплатина с 5-фторурацилом.

В случае появления гематологической токсичности [число нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  и/или число тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ] проведение следующего курса терапии следует отложить до тех пор, пока гематологические параметры не вернуться на приемлемые уровни. Полную картину крови следует определять до начала терапии и перед каждым последующим курсом.

Необходимо соответствующим образом проинформировать больных о риске диареи или рвоты, мукозита или стоматита и нейтропении после введения Элоксатина и 5-фторурацила для того, чтобы они могли в срочном порядке обратиться к своему лечащему врачу за соответствующим лечением.

Если возникает мукозит или стоматит с нейтропенией или без таковой, то в таком случае следующее лечение следует отложить до тех пор, пока выраженность мукозита (или стоматита) не снизится до 1 степени или меньшей стадии и/или число нейтрофилов не восстановится до значений  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Что касается Элоксатина, комбинированного с 5-фторурацилом (с фолиновой кислотой или без неё), то следует произвести коррекцию обычной дозы ввиду токсичности, связанной с 5-фторурацилом.

При возникновении диареи 4 степени, нейтропении 3-4 степени (число нейтрофилов  $< 1 \times 10^9/\text{л}$ ) или тромбоцитопении 3-4 степени (число тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) дозу оксалиплатина нужно снизить с 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (метастатическая схема) или до 75 мг/м<sup>2</sup> (адьювантная схема) в дополнение к какому бы то ни было необходимому снижению дозы 5-фторурацила.

#### *Респираторные нарушения*

В случае респираторных симптомов неясной этиологии, таких как непродуктивный кашель, одышка, хрипы или легочные инфильтраты на рентгенограмме, следует приостановить лечение Элоксатином до тех пор, пока в ходе дальнейшего обследования лёгких не будет исключена интерстициальная болезнь лёгких или легочный фиброз (см. «Побочные действия»).

#### *Нарушение функции печени*

В случае патологических результатов анализа функции печени или при портальной гипертензии, которые не являются очевидным результатом печёночных метастазов, возможны очень редко встречающиеся сосудистые нарушения печени лекарственного происхождения.

#### *Беременность и период лактации*

В настоящее время нет доступной информации, касающейся безопасности применения беременными женщинами. На основании доклинических данных известна токсичность Элоксатина в отношении репродуктивной функции. Вследствие этого Элоксатин не рекомендуется во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не применяющим средств контрацепции.

Возможность применения может рассматриваться только после особого информирования больной о риске для плода и после получения ее согласия.

#### *Фертильность*

В доклинических исследованиях Элоксатина наблюдались генотоксические эффекты. Вследствие этого мужчинам, лечимым Элоксатином, рекомендуется воздерживаться от зачатия во время лечения и на протяжении 6 месяцев после окончания лечения, а также проконсультироваться о возможности консервирования спермы ещё до начала лечения, потому что Элоксатин может вызывать бесплодие, которое может оказаться необратимым.

Женщинам следует избегать беременности во время лечения Элоксатином и использовать эффективный метод контрацепции.

Соответствующие меры контрацепции нужно применять во время терапии и после прекращения терапии: женщинам на протяжении 4 месяцев, а мужчинам - 6 месяцев. Элоксатин может оказывать негативное влияние на фертильность. Не изучалось проникновение препарата в грудное молоко. Во время лечения Элоксатином кормление грудью противопоказано.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследований эффектов, оказываемых на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами, не проводилось. Тем не менее, лечение Элоксатином, ведущее к увеличению риска головокружения, тошноты и рвоты, а также других неврологических симптомов, влияющих на походку и равновесие, может оказывать слабое или умеренно выраженное влияние на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами.

Нарушения зрения, в частности преходящая потеря зрения (обратимая после прекращения терапии), могут повлиять на способность больного управлять автомобилем и рабочими механизмами. Вследствие этого следует предупреждать больных о возможном влиянии этих явлений на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* усиление побочных эффектов.

*Лечение:* следует начать мониторинг гематологических параметров вместе с симптоматическим лечением других токсичностей. Антидот неизвестен.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 мл или 20 мл концентрата помещают во флакон из прозрачного стекла, типа I (номинальным объемом 15 мл для 10 мл концентрата или номинальным объемом 20 мл для 20 мл концентрата) укупоренный бромбутиловой пробкой темно-серого цвета, обжатый алюминиевой крышкой, закрывающийся обжимом зеленого цвета Flip-Off (10 мл концентрата) или темно-синего цвета Flip-Off (20 мл концентрата).

По 1 флакону вкладывают в прозрачный термоформованный поддон.

По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Разбавленный раствор может храниться при температуре от 2 °С до 8 °С в течение 48 ч, при температуре не выше 25 °С в течение 24 ч.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

Только для применения в стационаре

### **Производитель**

Санофи Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия



*Адрес местонахождения:* Bruningstrasse, 50, D-65926, Frankfurt-am-Main, Germany

**Владелец регистрационного удостоверения:**

Санофи Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

*Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей*

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

*Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства*

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)