

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті
Төрағасының
2017 жылғы “21” ___06___
№ N008922 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі
нұсқаулық**

ЭЛОКСАТИН®

Саудалық атауы

Элоксатин®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Оксалиплатин

Дәрілік түрі

Инфузиялық ерітінді дайындауға арналған 5 мг/мл концентрат

Құрамы

1 мл концентраттың құрамында (концентрацияланған ерітінді)
белсенді зат - 5 мг оксалиплатин,
қосымша зат - инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы

Мөлдір, түссіз ерітінді.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар. Құрамында платина бар препараттар. Оксалиплатин.

АТХ коды L01XA03

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Әртүрлі белсенді метаболиттердің фармакокинетикасы анықталмаған. Барлық байланыспаған, белсенді және белсенді емес платина түрлерінің қоспасы болып табылатын ультрасүзілген платинаның оксалиплатинді 1-5 цикл бойы үш апта сайын 130 мг/м² дозада және 85 мг/м² дозадағы оксалиплатинді 1-3 цикл бойы әр екі аптада 2-сағаттық енгізгеннен кейінгі фармакокинетикалық параметрлері төмендегідей:

Оксалиплатиннің әр екі апта сайын 85 мг/м² және әр үш апта сайын 130 мг/м² көп реттік дозаларынан кейінгі ультрафилтраттағы платинаның фармакокинетикалық параметрлері бағаларына шолу

Доза	C _{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₄₈ (мкг·с/мл)	AUC (мкг·с/мл)	t _{1/2α} (с)	t _{1/2β} (с)	t _{1/2γ} (с)	V _{ss} (л)	CL (л/с)
85 мг/м² Орташа СА	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 мг/м² Орташа СА	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

AUC₀₋₄₈ орташа мәні және C_{max} 3 курста (85 мг/м²) немесе 5 курста (130 мг/м²) анықталған.

AUC, V_{ss} және CL орташа мәні 1 курс уақытында есептелген.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} және CL мәні компартаментті емес талдауды пайдаланумен есептелген.

t_{1/2α}, t_{1/2β} және t_{1/2γ} компартаментті талдау пайдаланумен есептелген (1-3 курстармен біріге).

СА – стандартты ауытқу.

2-сағаттық инфузия соңында енгізілген платинаның 15% жүйелі қан ағымында, ал қалған 85%-ы тіндер бойынша жылдам таралады немесе несеппен шығарылады. Эритроциттермен және плазмамен қайтымсыз байланысуы нәтижесінде бұл орталардағы жартылай шығарылу кезеңі эритроциттер мен сарысу альбуминдерінің табиғи айналымына жақын. Екі апта сайын 85 мг/м² және әр үш апта сайын 130 мг/м² енгізуден кейін плазмалық ультрафилтратта жинақталуы болмаған, бұл ортада қанығу сатысына емдеудің бірінші циклында жеткен. Субъектілер арасындағы және бір субъектінің өз арасындағы құбылмалылық әдетте төмен.

Биотрансформациясы *in vitro* энзимді емес деградацияның нәтижесі болып табылады, диаминоцикл-гександы (DACH) сақинаның P450 цитохром метаболизмінен болатын дәлелі жоқ.

Науқастар организмінде оксалиплатин жан-жақты биотрансформацияға ұшырайды және бастапқы белсенді зат плазмалық ультрафилтратта 2 сағаттық инфузияның соңында анықталмайды. Биотрансформацияның кейбір цитоуытты өнімдері, оның ішінде монохлоро-, дихлоро- және диакво - DACH - платина түрлері бар, белсенді емес конъюгаттар қатарымен бірге уақыттың едәуір кештеу кесіндісінде қан жүйесі ағынынан табылған.

Платина, көбіне енгізгеннен кейін алғашқы 48 сағат ішінде көбінесе несеппен шығарылады.

Бесінші күнге қарай жалпы дозаның 54% жуығы несептен табылды және 3%-дан кемі – нәжістен табылды. Бүйрек жеткіліксіздігі кезіндегі клиренстің $17,6 \pm 2,18$ л/сағаттан $9,95 \pm 1,91$ л/сағатқа дейін елеулі төмендеуі таралу көлемінің $330 \pm 40,9$ -дан $241 \pm 36,1$ л-ге дейін статистикалық елеулі азаюымен бірге байқалды. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігінің платина клиренсіне әсері анықталмады.

Бүйрек жеткіліксіздігінің оксалиплатин биожетімділігіне әсері бауыр функциясының ауытқымалы дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде зерттелді.

Оксалиплатин бақылау тобындағы бүйрек функциясы қалыпты пациенттерге (креатинин клиренсі > 80 мл/мин, $n = 12$) және бүйрек қызметінің жеңіл жеткіліксіздігі бар пациенттерге (креатинин клиренсі = 50-ден 80 мл/мин дейінгі, $n = 13$) және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге (креатинин клиренсі = 30-дан 49 мл/мин дейінгі, $n = 11$) 85 мг/м² дозада және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге (креатинин клиренсі < 30 мл/мин, $n = 5$) 65 мг/м² дозада енгізілді.

Әсерге ұшыраудың медианалық мәні тиісінше 9, 4, 6 және 3 циклды құрады, ал тиісінше 1 циклдағы фармакокинетикалық деректер 11, 13, 10 және 4 тобындағы пациенттерден алынды.

Платинаның плазма ультрафилтратындағы (ПУФ) AUC/доза мәніндегі AUC мәнінің артқаны анықталған, ал азаюы – клиренсте анықталған, сондай-ақ бүйрек функциясы бұзылуы жоғарылауы бар, ішінара (аз ғана) бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттер тобында V_{ss} жалпы және бүйректік таралу ауданымен: бүйрек функциясы бойынша AUC/доза мәні үшін қалыпты бүйрек функциясымен салыстырғанда талданған орташа коэффициенттер нүктелерін бағалау (60% сенімді аралық) жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер және ауыр бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер үшін, тиісінше, 1.36 (10.8, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) және 4.81 (3.49, 6.64) құрады.

Оксалиплатин элиминациясы креатинин клиренсімен елеулі байланыста болды. Платинаның ПУФ жалпы клиренсі бүйрек функциясының жеңіл, орташа және ауыр бұзылуы бар пациенттерде тиісінше 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) және 0.21 (0.15, 0.29) және V_{ss} үшін тиісінше 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) және 0.27 (0.20, 0.36) құрады.

Соның әсерінен платинаның ПУФ организмнің жалпы клиренсі бүйрек қызметі қалыпты пациенттермен салыстырғанда жеңіл бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде 26%-ға, бүйрек жеткіліксіздігі орташа пациенттерде 57%-ға, бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде 79% -ға тиісінше төмендеген.

Платина ПУФ бүйректік клиренсі бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда жеңіл бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде 30%-ға, бүйрек жеткіліксіздігі орташа пациенттерде 65%-ға, бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде 84% -ға төмендеген.

Бүйрек жеткіліксіздігі жоғары болғанда платина ПУФ бета-жартылай кезеңінің ұлғаюы, негізінен, ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

тобында анықталған. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттердің саны аз болуына қарамастан, бұл деректерді бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге оксалиплатин тағайындағанда назарда ұстау керек («Қолдану тәсілі және дозалары», «Қолдануға болмайтын жағдайлар», «Айырықша нұсқауларды» қараңыз).

Фармакодинамикасы

Оксалиплатин платина туындылары класына жататын, ісікке қарсы белсенді зат болып табылады, онда платина атомы 1,2-диаминоциклогексанмен (DACH) және оксалат тобымен кешен түзеді. Элоксатин® ($SP-4-2$)-[(1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамин-*kN*, *kN'*] [этандиоато(2-)-*kO*¹, *kO*²] платиналы бір ғана энантиомер болып табылады. Элоксатин® ісік модельдерінің әртүрлі жүйелерінде, оның ішінде адам колоректальді обыры модельдерінде *in vitro* цитоуыттылығы сияқты, ісікке қарсы белсенділік *in vivo*-да кең ауқымда әсер етеді. Ол сонымен қатар әртүрлі, цисплатинге төзімді модельдерге *in vitro* және *in vivo* жағдайында белсенділік танытады. 5-фторурацилмен біріктірген жағдайда *in vitro* сияқты *in vivo* синергиялық цитоуыттылық әсері байқалды.

Элоксатиннің әсер ету механизмін зерттеу оксалиплатин биотрансформациясы нәтижесінде алынған су туындылары молекулярлық тізбек аралығында, сондай-ақ және олардың ішінде айқаспалы байланыс түзу үшін ДНҚ-мен өзара әрекеттесіп, соның нәтижесінде цитоуытты және ісіктің өсуіне қарсы әсерге алып келетін ДНҚ синтезі бұзылуы жүретіндігі туралы гипотезаны растайды.

Қолданылуы

- бірінші ісікті толық кесіп алғаннан кейін III сатыдағы (С Дьюк бойынша) колоректальді обырды 5-фторурацилмен (5-ФУ) және фолин қышқылымен біріктіре адьювантты емдеуде
- метастаздалған колоректальді обырды 5-фторурацилмен (5-ФУ) және фолин қышқылымен біріктіріп емдегенде

Қолдану тәсілі және дозалары

Инъекцияға арналған цитоуытты ерітінділерді пайдаланылатын дәрілік препараттар туралы білімі бар, дәрілік препараттардың бүтіндігін, қоршаған ортаны қорғауды, және ішінара аурухана практикасына сай дәрілік препараттармен жұмыс істейтін қызметкерді қорғауды қамтамасыз ететін жағдайларда, әрқашанда оқытылған кәсіби қызметкерлер дайындауы тиіс.

Цитоуытты заттардың ерітінділерін дайындау үшін шылым шегуге, тамақ немесе сусындар ішуге тыйым салынған бөлек бөлме керек.

Дозалау

Тек ересектер үшін.

Адьювантты емдеу кезінде Элоксатиннің ұсынылатын дозасы вена ішіне 85 мг/м² құрайды, 12 цикл ішінде (6 ай) әрбір екі апта сайын қайталанады.

Метастаздалған колоректальді обырды емдеу кезінде Элоксатиннің ұсынылатын дозасы аурудың үдеуі басталғанша немесе өрескел уыттылық үдеуі басталғанша әрбір екі апта сайын қайталанатын вена ішіне 85 мг/м² құрайды. Дозаны көтере алушылығына байланысты түзету керек.

Элоксатинді барлық уақытта фторопиримидиндерге дейін енгізу керек, яғни 5-фторурацилді (5-ФУ) енгізгенге дейін.

Элоксатиннің 0,2 мг/мл – 0,7 мг/мл диапазондағы концентрациясын алу үшін 250-500 мл глюкозаның 5% (50 мг/мл) ерітіндісінде 2-6 сағаттық вена ішіне инфузиялар түрінде қолданылады, 85 мг/м² оксалиплатиннің дозасы үшін клиникалық практикада 0,7 мг/мл концентрациясы ең жоғары концентрация болып табылады.

Элоксатин негізінен 5-фторурацилдің үздіксіз инфузиясымен біріктірілімде пайдаланылады.

Екі апталық емдік сызбада болуы және үздіксіз инфузиялық енгізуді біріктіретін 5-фторурацил режимі пайдаланылды.

Ерекше популяциялар:

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Элоксатин ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындалмауы тиіс. («Қолдануға болмайтын жағдайларды» және «Фармакокинетиканы» қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылуы жеңілден орташа дәрежеге дейін болатын науқастарда оксалиплатин дозасы 85 мг/м² құрайды («Айрықша нұсқауларды», «Фармакокинетиканы» қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясы бұзылуы әртүрлі дәрежедегі науқастарда гепатобилиарлы бұзылулардың жиілігі мен ауырлығы аурудың өршуіне және бауыр функциясының бастапқы патологиялық ауытқуларына байланысты. Бауыр функциясының бұзылуы бар науқастар үшін клиникалық даму кезінде дозаларды түзету жүргізілмеді.

Егде науқастар

65 жастан асқан науқастарға монотерапия ретінде немесе 5-фторурацилмен біріктіріп қолданған кезде ауыр уыттылықтың күшейгені анықталмады. Сондықтан егде жастағы науқастарға дозаны түзету талап етілмейді.

Педиатрлық популяция

Балаларда Элоксатинді қолдану жөнінде көрсетілімдер жоқ. Элоксатиннің күрделі ісіктері бар педиатриялық популяцияда монотерапия дәрісі ретінде тиімділігі анықталмаған.

Енгізу тәсілі

Элоксатин вена ішіне инфузиямен енгізіледі.

Оксалиплатинді енгізу гипергидратацияны қажет етпейді.

0,2 мг/мл-ден кем емес концентрация алу үшін 250-500 мл глюкозаның 5% ерітіндісінде сұйытылған Элоксатинді шеткері венаға немесе орталық вена жүйесіне 2 - 6 сағат ішінде енгізу керек. Элоксатин инфузиясы әрдайым 5-фторурацил енгізуге дейін жүргізілуі керек.

Экстравазация жағдайында препарат енгізуді тез арада тоқтату керек.

Пайдалануға арналған нұсқаулық

Элоксатинді пайдаланар алдында сұйылту керек. Инфузиялық ерітінді үшін концентратты сұйылтуға тек қана глюкозаның 5% ерітіндісін қолдану керек. (50 мг/мл).

Енгізудегі сақтықтың ерекше шаралары

- Құрамында алюминий бар инъекциялық жабдықты ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙДЫ.

- Сұйылтпай енгізуге БОЛМАЙДЫ.

- Сұйылту үшін тек қана глюкозаның 5% ерітіндісін қолдану керек. Инфузияны дайындау кезінде, натрий хлориді немесе құрамында хлорид бар ерітінділердің көмегі арқылы СҰЙЫЛТПАУ керек.

- басқа дәрілік препараттармен бір инфузиялық сыйымдылықта АРАЛАСТЫРМАУ және бір құю жүйесінде бір мезгілде ЕНГІЗУГЕ БОЛМАЙДЫ.

- сілтілік дәрілік препараттармен немесе ерітінділермен, әсіресе 5-фторурацилмен, қосымша зат ретінде құрамында трометамол бар фолин қышқылының препараттарымен, басқа дәрілік препараттардың трометамол тұздарымен АРАЛАСТЫРУҒА болмайды. Сілтілік дәрілік препараттармен ерітінділер Элоксатиннің тұрақтылығына теріс әсер етеді.

Фолин қышқылымен бірге (кальций фолинаты немесе динарий фолинаты түрінде) қолдану бойынша нұсқаулықтар

Глюкозаның 5% 250 - 500 мл ерітіндісіндегі 85 мг/м² оксалиплатиннің вена ішіне инфузиясы глюкозаның 5% ерітіндісіндегі (50 мг/мл) фолин қышқылының вена ішіне инфузиясымен бір мезгілде тікелей инфузия алдында орналастырылған Y-тәрізді құю жүйесін пайдаланумен 2-6 сағат бойы енгізеді.

Бұл екі дәрілік препаратты бір инфузиялық ыдыста араластыруға болмайды.

Фолин қышқылының құрамында трометамол қосымша зат ретінде болмауы керек, және тек қана глюкозаның 5% ерітіндісімен (50 мг/мл) сұйылтылуы тиіс, бірақ еш жағдайда сілтілік ерітінділермен немесе құрамында хлорид бар ерітінділермен сұйылтуға болмайды.

5-фторурацилмен бірге қолдану бойынша нұсқаулық

Элоксатинді әркез фторпиримидиндерді, яғни 5-фторурацилді енгізгенге дейін енгізу керек. Элоксатинді енгізгеннен кейін жүйені шайып, содан соң 5-фторурацилді енгізу керек.

Элоксатинмен біріктірілген дәрілік препараттар бойынша қосымша ақпаратты тиісті өндірушінің препарат сипаттамасынан қараңыз.

ТЕК ұсынылатын еріткіштерді ПАЙДАЛАНЫҢЫЗ (төменде келтірілген).

Шөгінді ізі табылған кез келген қалпына келтірілген ерітіндіні енгізуге болмайды және уытты қалдықтарды жою бойынша нормативтік талаптарға сай жою керек (төмендегіні қараңыз).

Ерітіндіні қалпына келтіру

- Ерітіндіні қалпына келтіру үшін инъекцияға арналған суды немесе 5% глюкоза ерітіндісін (50 мг/мл) пайдалану керек

- 20-мг құты: 5 мг/мл концентрация алынуы үшін 4 мл еріткіш қосыңыз
- 50-мг құты: 5 мг/мл концентрация алынуы үшін 10 мл еріткіш қосыңыз
- 100-мг құты: 5 мг/мл концентрация алынуы үшін 20 мл еріткіш қосыңыз

Микробиологиялық және химиялық тұрғыдан қалпына келтірілген ерітіндіні дереу 5% глюкоза ерітіндісінде (50 мг/мл) сұйылту керек.

Пайдаланар алдында оны мұқият қараңыз. Құрамында қосылыстар жоқ, тек мөлдір ерітіндіні пайдалану керек.

Дәрілік препарат тек бір рет қолдануға арналған. Концентраттың кез келген пайдаланылмаған мөлшерін жою керек.

Вена ішіне инфузия үшін сұйылту

Құтыдағы концентраттың талап етілген мөлшерін алады және содан соң 0,2 мг/мл және 0,7 мг/мл аралығындағы оксалиплатин концентрациясын алу үшін 5% глюкоза ерітіндісінің (50 мг/мл) 250-500 мл сұйылтады. Оксалиплатиннің физика-химиялық тұрақтылығы дәлелденген концентрациялар диапазоны 0,2 мг/мл және 2,0 мг/мл аралығында болады. Вена ішіне инфузия түрінде енгізу керек.

Глюкозаның 5% ерітіндісімен сұйылтқаннан кейін физика-химиялық тұрақтылығы +2 °C –ден +8°C –ге дейінгі температурада 48 сағат бойы және +25°C температурада 24 сағат бойы сақталады. Микробиологиялық тұрғыдан осы инфузиялық препаратты бірден пайдаланған жөн.

Егер препарат бірден пайдаланылмаса, препараттың сақталу ұзақтығына және қолданар алдындағы сақтау шарттарына пайдаланушы жауапты; егер сұйылту бақыланбайтын және валидацияланған асептикалық жағдайларда жүргізілмесе сақтау +2 °C - +8°C-де 24 сағаттан асырылмауы керек.

Пайдаланар алдында құтыны мұқият қарап шығыңыз. Бөгде қосылыстары жоқ, мөлдір ерітіндіні ғана пайдалану керек.

Дәрілік препарат тек бір рет қолдануға арналған. Пайдаланылмаған ерітіндінің кез келген мөлшері жойылуы керек («Қалдықтарды жою» бөлімін төменнен қараңыз).

ЕШҚАШАН еріту үшін натрий хлоридінің ерітіндісін немесе құрамында хлорид бар ерітінділерді пайдалануға болмайды.

Инфузияға арналған Элоксатин ерітіндісінің үйлесімділігіне ПВХ негізіндегі құюға арналған әдеттегі жиынтықтарымен тест жүргізілген.

Инфузия

Элоксатинді енгізу алдын ала гидратацияны қажет етпейді.

Кем дегенде 0,2 мг/мл концентрациясын алу үшін глюкозаның 5% (50 мг/мл) 250-500 мл ерітіндісінде сұйылтылған Элоксатинді 2-6 сағат бойы шеткері венада немесе орталық вена жүйесіне инфузиялау қажет. Егер Элоксатин 5-фторурацилмен енгізілсе, оксалиплатинді құю 5-фторурацилді енгізудің алдында болуы қажет.

Медицина қызметкерлеріне арналған нұсқаулық

Медициналық қызметкерлердің осы цитоуытты заттармен жұмыс істеуі онымен жұмыс істейтін адам мен оның айналасын қорғауды кепілдендіру үшін қатаң сақтық шараларын сақтауды қажет етеді.

Цитоуытты заттардың инъекциялық ерітінділерін дайындауды пайдаланылатын дәрілік заттарды білетін, препарат тұтастығына және қоршаған ортаны қорғауға, әсіресе дәрілік препараттармен жұмыс істейтін қызметкерлерді қорғауға кепілдік болған жағдайда, сондай-ақ госпитальдік әдіске сай арнайы оқытылған мамандар жүргізуі тиіс. Бұл үшін арнайы осы мақсатқа арналған бөлме талап етіледі. Ол бөлмеде темекі шегуге, ас-су ішуге болмайды.

Персонал тиісті қорғаныш киімдермен, атап айтқанда жеңі ұзын халатпен, қорғаныш бетпердесімен, қалпақтармен, қорғаныш көзілдіріктерімен, стерильді бір рет пайдаланылатын қолғаптармен, жұмыс үстелін қорғауға арналған стерильді жаймамен, қалдықтарды жинауға арналған контейнерлермен және қаптармен қамтамасыз етілуі тиіс.

Экскременттермен және құсық массасымен сақтықпен жұмыс істеу керек. Жүкті әйелдерге цитоуытты заттармен жұмыстан аулақ болу керегін алдын ала ескерту керек.

Барлық зақымданған контейнерлермен ластанған қалдықтар сияқты сақтық шараларын сақтай отырып, жұмыс істейді. Ластанған қалдықтарды тиісті жазулары бар сол іске жарамды қатты контейнерлерде жағып жіберу керек. Төмендегі «Қалдықтарды жою» бөлімін қараңыз.

Инфузияға арналған Элоксатин концентраты немесе ерітіндісі теріге немесе шырышты қабықтарға тиіп кеткен жағдайда сумен дереу мұқият жуу керек.

Қалдықтарды жою

Дәрілік препараттың қалдықтары, Элоксатинді еріту, сұйылту және енгізу үшін қолданылған кез келген материалдар сияқты, цитоуытты агенттерге қолданылатын ауруханалық стандартты ем-шараларға сай және қауіпті қалдықтарды жоюға қатысты жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы керек.

Жағымсыз әсерлері

Элоксатинді 5-фторурацилмен немесе фолин қышқылымен біріктірілімде қолданғанда ең жиі кездескен жағымсыз әсерлер асқазан-ішек реакциялары (диарея, жүрек айнуы, құсу және мукозит), гематологиялық (нейтропения, тромбоцитопения) және неврологиялық (қосынды дозадан болған жедел шеткері сенсорлы нейропатия) болған. Жалпы бұл жағымсыз реакциялар тек 5-фторурацилді, болмаса тек фолин қышқылын қолданғандағыға қарағанда Элоксатинді 5-фторурацилмен немесе фолин қышқылымен біріктірілімде қолданғанда жиі кездесіп және ауыр жүрген.

Жүйке жүйесінің бұзылыстары

Дозалау үшін шектеулі көрсеткіш Элоксатиннің неврологиялық уыттылығы болып табылады, олар көбінесе шеткері сенсорлық нейропатиялармен көрініс береді, және ол суықтан туындайтын аяқ-қолдардың дизестезиясы және/немесе құрысуларымен немесе оларсыз парестезиямен сипатталады. Бұл белгілер ем қабылдаушы науқастардың 95%-да дерлік кездеседі. Әдетте емдеу курстарының арасында басылатын

бұл симптомдардың ұзақтығы ем курстарының санымен бірге артады. Ауырудың немесе функционалды бұзылулардың пайда болуы дозаны түзетуге немесе (симптомдардың ұзақтығына қарай) препаратты қабылдауды тоқтатуға көрсетілім болып табылады («Айырықша нұсқауларды» қараңыз).

Мұндай дәл қимылдарды орындау қиындығын туындататын функционалды бұзылулар сезімталдықтың зақымдануларының салдарынан болуы ықтимал. 850 мг/м² (яғни 10 цикл) жалпы дозада персистирленетін симптомдар даму қаупі шамамен 10%-ды құрайды, жалпы доза 1020 мг/м² (яғни 12 цикл) болғанда 20% жетеді.

Көптеген жағдайларда неврологиялық шағымдар мен симптомдар азаяды немесе емдеуді тоқтатқаннан кейін толығымен басылады. Колоректальді обырды адьювантты емдеуде, ем аяқталғаннан соң 6 айдан кейін науқастардың 87% симптомдар болған жоқ, немесе олар әлсіз білінген. 3 жылдық бақылаудан кейін шамамен науқастардың 3%-да не қарқындылығы орташа персистирленетін оқшауланған парестезиялар (2,3%), болмаса функционалдык белсенділігіне әсер етуге қабілетті (0,5%) парестезиялар анықталған.

Жедел нейросенсорлы симптомдар білінулері тіркелген. Олар препаратты енгізгеннен кейін бірнеше сағат ішінде басталады және салқындықтың әсерімен жиі кездеседі. Олар әдетте өтпелі парестезия, дизестезия немесе гипостезия түрінде білінеді. Көмей-жұтқыншақ дизестезиясы жедел синдромы науқастардың 1-2% кездеседі және ол респираторлық дистрессстің (цианозсыз немесе гипоксиясыз) немесе ларингоспазм немесе бронхтүйілуінің (стридорсыз немесе ысқыратын тыныс алу) қандай да бір объективті белгілерінсіз дисфагияны немесе еңтігуді (тұншығу сезімі) субъективті сезінумен сипатталады. Мұндай жағдайларда антигистаминді дәрілерді және бронходилататорларды қолданса да, әдетте симптомдар емдеусіз де жылдам қайтады. Құю емшарасы уақытының ұзаруы осы синдромның жиілігін азайтуға мүмкіндік береді. Кейде байқалған басқа белгілердің арасында жақтың түйілуі, бұлшықет түйілуі, бұлшықеттің еріксіз жирылуы, бұлшықет тартылуы, миоклонус, қимыл-қозғалыс үйлесімсіздігі, жүрудің бұзылуы, атаксия, тепе-теңдіктің бұзылуы, тамақ немесе кеуде қуысының қысылуы, қысым, жайсыздық және ауыру болды. Одан басқа бассүйек-ми жүйкесінің дисфункциясы қатар жүруі мүмкін немесе пальпебральді птоз, диплопия, афония, дисфония, қарлығы (кейде дауыс байламдарының салдануы ретінде сипатталатын), кейде афазия, үштік жүйкенің невралгиясы, беттегі немесе көздегі ауыру ретінде сипатталатын тілдегі патологиялық сезінулер немесе дизартрия, көру өткірлігінің төмендеуі, көру аясының бұзылуы сияқты оқшауланған құбылыс ретінде пайда болуы мүмкін.

Элоксатинмен емдеу кезінде дизартрия, терең сіңір рефлексдерін жоғалту және Лермитт симптомы сияқты басқа да неврологиялық симптомдар тіркелген. Көру жүйкесі невритінің бірнеше жекелеген жағдайлары тіркелген.

Элоксатинді 5-фторурацил (5-ФУ)/фолин қышқылымен біріктіріп қолданғанда

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- ауыру, енгізілген орында реакциялар (жергілікті ауыру, қызарулар, ісіну және тромбоз). Экстравазация жергілікті ауыруға және қабынуға әкелуі мүмкін, олар ауыр болуы және асқынуға, оның ішінде некрозға, әсіресе егер Элоксатин шеткері венаға енгізілсе, әкелуі мүмкін
- инфекциялы қызба (фебрильді нейтропениямен немесе онсыз) немесе жекелеген жағдайларда иммундық генезді; шаршау сезімі
- астения, адьювантты емдеу сызбасын қолданған кезде денеге салмақ қосу
- негізінде инфузия кезінде туындайтын, кейде өлімге соқтыратын жалпы аллергия/ аллергиялық реакциялар (бөртпе, ішінара, есекжем, конъюнктивит, ринит сияқты жалпы аллергиялық реакциялар); жалпы анафилаксиялық немесе анафилактоидтық реакциялар, оның ішінде бронх түйілуі, кеуде қуысының ауыруы, ангионевроздық ісіну, гипотензия және анафилаксиялық шок
- шеткері сенсорлық нейропатия, бас ауыруы, сенсорлық бұзылулар
- анорексия, стоматит/мукозит, жүрек айнуы, құсу, абдоминальді ауырулар, іш қату, диарея. Жүрек айнуы мен құсу кезінде құсуға қарсы күшті дәрілермен емдеуге және/немесе профилактикалауға болады. Әсіресе Элоксатинді 5-фторурацилмен (5-ФУ) біріктіргенде ауыр диарея және/немесе құсу сусыздануға, салданған илеуске, ішек бітелісіне, гипокалиемияға, метаболизмдік ацидозға, және бүйрек функциясының бұзылуына әкеп соқтыруы мүмкін.
- арқаның ауыруы, мұрыннан қан кету, инфекциялар, ентігу, жөтел, дәм сезудің бұзылуы
- тері бұзылулары, алопеция
- анемия, нейтропения, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения
- сілтілік фосфатазаның, лактатдегидрогеназаның және басқа да бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы, билирубиннің жоғарылауы, гипергликемия, гипокалиемия, гипернатриемия

Жиі ($\geq 1/100, < 1/10$)

- дене салмағының төмендеуі (метастаздалған обырды емдеу сызбасын қолданған кезде)
- бас айналуы, неврит салдарынан қимыл-қозғалыстың бұзылуы, менингизм құбылысы, депрессия, ұйқысыздық
- диспепсия, асқазан-өңештік рефлюкс, ықылық
- дегидратация
- артралгия, сүйектердің ауыруы
- гематурия, терең веналар тромбозы, өкпе артериясының эмболиясы, гиперемия, гипертензия
- қан кетулер, оның ішінде асқазан-ішектік, ректальді қан кетулер
- ринит, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары

- эксфолиативті дерматит ("алақан және табан синдромы"), бөртпе, оның ішінде эритематозды бөртпе, қатты терлеу, қосалқылардың бұзылуы (туынды элементтердің)

- дизурия, жиі және патологиялық несеп шығару
- конъюнктивит, көрудің бұзылуы
- фебрильді нейтропения, нейтропениялық сепсис
- қан плазмасында креатинин деңгейінің жоғарылауы

Жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- илеус, ішектің бітелуі
- метаболизмдік ацидоз
- ашушаңдық, отоуыттылық

Сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- иммуноаллергиялық тромбоцитопения, гемолитикалық анемия
- дизартрия
- кейінгі лейкоэнцефалопатияның қайтымды (КЛҚС) синдромы
- панкреатит
- колит, оның ішінде *Clostridium difficile* туындатқан диарея
- өкпенің интерстициальді ауруы, кейде өлімге әкеп соқтырады, өкпе фиброзы
- керендік
- көру өткірлігінің уақытша бұзылуы, көру аясының бұзылуы, көру жүйкесінің невриті
- емді тоқтатқаннан кейін қайтымды, өтпелі көрмей қалу

Өте сирек ($< 1/10000$)

- бауырдың вена-окклюзиялы ауруы ретінде белгілі бауырдың синусоидальді тарылуы синдромы немесе бауырдың осы бұзылуымен байланысты патологиялық гистологиялық біліністер, оның ішінде бауыр пелиозы, нодулярлы регенеративті гиперплазия, перисинусоидальді фиброз бар. Клиникалық біліністер ретінде портальді гипертензия және/немесе трансаминазалардың жоғары белсенділігі болуы мүмкін.
- жедел тубулярлық некроз, жедел интерстициальді нефрит және жедел бүйрек жеткіліксіздігі

Белгісіз жиілікте

- гемолиздік уремиялық синдром
- конвульсиялар

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- анамнездегі оксалиплатинге жоғары сезімталдық
- алғашқы емдеу курсы бастағанға дейінгі миелосупрессия (нейтрофилдердің $< 2 \times 10^9$ /л санымен және/немесе тромбоциттер санымен $< 100 \times 10^9$ /л)
- алғашқы емдеу курсы бастағанға дейінгі функциональді бұзылулармен бірге шеткері сенсорлық нейропатия
- бүйректің ауыр жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі $\square 30$ мл/мин)
- лактация кезеңі

- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

5-фторурацилді тікелей енгізердің алдында 85 мг/м² Элоксатиннің бір реттік дозасын қабылдағаннан кейін науқастарда 5-фторурацил экспозициясы деңгейінде өзгерістер байқалмаған.

Төмендегі қосылыстармен қолданған кезде плазмалық ақуыздармен *in vitro* байланысынан Элоксатиннің елеулі ығыстырылуы байқалмады: эритромицин, салицилаттар, гранисетрон, паклитаксел, натрий вальпроаты.

Үйлесімсіздігі

Сұйылтылған дәрілік препаратты басқа дәрілермен бір инфузиялық сыйымдылықта немесе инфузиялық жүйеде араластыруға болмайды. Элоксатинді фолин қышқылымен бірге Y-тәрізді жүйе арқылы енгізуге болады.

- сілтілік дәрілік препараттармен немесе ерітінділермен, атап айтқанда 5-фторурацилмен, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар фолин қышқылы препараттарымен, және басқа дәрілік препараттардың трометамол тұздарымен АРАЛАСТЫРМАУ керек. Сілтілік дәрілік заттар және ерітінділер оксалиплатин тұрақтылығына теріс әсер етеді.

- тұзды және құрамында хлоридті иондары бар басқа ерітінділерде СҰЙЫЛТПАУ керек (оның ішінде кальций, калий немесе натрий хлоридтері).

- Басқа дәрілік препараттармен бір инфузиялық сыйымдылықта немесе инфузиялық жүйеде АРАЛАСТЫРУҒА БОЛМАЙДЫ.

- Вена ішіне құюға арналған құрамында алюминийі бар жабдықтарды пайдалануға БОЛМАЙДЫ.

Басқа да уыттылығы зор заттардағы сияқты, оксалиплатин ерітіндісімен де жұмыс істегенде сақтық жасау керек.

Айрықша нұсқаулар

Элоксатинді тек цитоуытты препараттарды енгізу бойынша мамандандырылған бөлімшелерде ғана пайдаланылуы тиіс, және оны онкологиялық аурулардың химиялық ем дәрілерін қолдануда білікті дәрігердің қадағалауымен ғана енгізілуі керек.

Бүйрек қызметі жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек қызметі жеткіліксіздігінің айқындығы жеңілден орташа дәрежеге дейін болатын науқастар қатаң мониторингте болуы тиіс және доза түзету уыттылық негізінде жүргізілуі тиіс.

Өте жоғары сезімталдық реакциялары

Анамнезінде басқа платина қосылыстарына аллергиялық реакциялары бар науқастарды қатаң бақылау керек. Элоксатинге анафилаксиялық реакция болған жағдайда, инфузияны дереу тоқтату және белгілеріне қарай тиісті ем тағайындау керек. Элоксатинді қайта енгізуге болмайды. Айқаспалы

реакциялар, кейде тіпті өлімге апаратын реакциялар, құрамында платина бар барлық өнімдерге қатысты хабарланған.

Экстравазация жағдайында тез арада инфузияны тоқтатып, және кәдімгі, жергілікті симптоматикалық ем бастау керек.

Неврологиялық симптомдар

Элоксатиннің неврологиялық уыттылығы әсіресе, егер препарат спецификалық неврологиялық уыттылығымен сипатталатын басқа дәрілік препараттармен бірге енгізілсе қатаң бақылануы тиіс. Әрбір енгізуді бастар алдында, содан соң мезгіл-мезгіл неврологиялық тексерістерді жүргізіп отыру керек.

Инфузия барысында немесе екі сағаттық инфузиядан кейін бірнеше сағат ішінде жедел көмей-жұтқыншақ дизестезиясы дамитын науқастарда, Элоксатиннің келесі инфузиясын 6 сағат бойына жүргізу керек.

Шеткері нейропатия

Егер неврологиялық симптомдар білінсе (парестезия, дизестезия), кейінгі Элоксатин дозалаудың ұсынылатын түзетуі бұл симптомдардың ұзақтығы мен ауырлық дәрежесіне негізделуі тиіс:

- егер симптомдар жеті күннен астам сақталатын болса және жайсыздық тудырса, Элоксатиннің келесі дозасы $85\text{-тен } 65\text{ мг/м}^2$ дейін (метастаздық сызба) немесе 75 мг/м^2 (адьювантты емдеу сызбасы) төмендетілуі керек.

- егер функционалды бұзылусыз парестезия емдеудің келесі циклына дейін жалғасатын болса, Элоксатиннің келесі дозасы $85\text{-тен } 65\text{ мг/м}^2$ дейін (метастаздық сызба) немесе 75 мг/м^2 (адьювантты емдеу сызбасы) дейін төмендетілуі керек.

- егер функционалды бұзылуы бар парестезия емдеудің келесі циклына дейін сақталса, Элоксатин тоқтатылуы керек.

- егер бұл симптомдар Элоксатинмен емді тоқтатқаннан кейін әлсіресе, онда емдеуді жалғастыру жайлы мәселені қарастыруға болады.

Науқастарға емдеу аяқталғаннан кейін шеткері сенсорлы нейропатия белгілерінің сақталуы мүмкін екендігін хабарлау керек. Оқшауланған орташа парестезиялар немесе функционалды белсенділікке кедергі келтіруі мүмкін парестезиялар адьювантты қолдану сызбасы бойынша емдеу аяқталғаннан кейін 3 жыл ішінде персистирленуі мүмкін.

Кейінгі лейкоэнцефалопатияның қайтымды (КЛҚС) синдромы

Оксалиплатинді химиялық еммен үйлестіре қабылдаған пациенттерде кейінгі лейкоэнцефалопатияның қайтымды (КЛҚС) синдромы (болмаса кейінгі энцефалопатияның қайтымды (КЛҚС) синдромы жағдайлары туралы хабарланған.

КЛҚС неврологиялық тез үдейтін сирек кездесетін қайтымды бұзылулар болып табылады, оған эпилепсиялық ұстамалар, гипертензия, бас ауыруы, сананың шатасуы және соқырлық және басқа да көрудің немесе неврологиялық бұзылулар кіруі мүмкін («Жағымсыз әсерлерді» қараңыз).

КЛҚС диагнозы миды қарау арқылы, дұрысы магнитті-резонансты томография арқылы (МРТ) нақтыланады.

Жүрек айнуы, құсу, диарея, дегидратация және гематологиялық бұзылулар

Жүрек айнуы және құсу түрінде байқалатын асқазан-ішек уыттылығы құсуға қарсы емдік терапия және/немесе оның профилактикалық шараларын жасауға негіз болады («Жағымсыз әсерлер»).

Сусыздану ауыр диареедан немесе құсудан туындауы мүмкін, салданған илеус, ішектің бітелуі, гипокалиемия, метаболизмдік ацидоз және бүйрек функциясының бұзылуы әсіресе оксалиплатинді 5-фторурацилмен біріктіргенде пайда болады.

Гематологиялық уыттанулар болған жағдайда (нейтрофилдер саны $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ және/немесе тромбоциттер саны $< 50 \times 10^9/\text{л}$) гематологиялық параметрлер қолдануға болатын деңгейге келгенге дейін келесі емдеу курсы жүргізуді кейінге қалдыру керек. Қанның толық көрінісін емдеу басталғанша және әрбір кейінгі курстардың алдында анықтап отыру керек. Науқастарды Элоксатин және 5-фторурацилді енгізгеннен кейін диарея немесе құсу, мукозит немесе стоматит және нейтропения пайда болу қаупі туралы тиісті ем алуға өзінің емдеуші дәрігеріне жедел қаралуы үшін тиісті түрде хабардар ету керек.

Егер нейтропениемен қатар жүретін және қатар жүрмейтін мукозит немесе стоматит байқалса, келесі емдеуді мукозиттің (немесе стоматит) айқындығы 1 дәрежеге дейін төмендегенше немесе төмен сатысында және/немесе нейтрофилдер саны $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ мәніне дейін қалпына келгенше тоқтату керек.

Элоксатиннің 5-фторурацилмен біріктіріліміне (фолин қышқылымен немесе онсыз) қатысты, 5-фторурацилдың уыттылығына байланысты әдеттегі дозасын түзету керек.

4 дәрежелі диарея туындағанда, 3-4 дәрежелі нейтропениеда (нейтрофилдер саны $<1 \times 10^9/\text{л}$) немесе 3-4 дәрежелі тромбоцитопениеда (тромбоциттер саны $<50 \times 10^9/\text{л}$) оксалиплатин дозасын 85-тен 65 мг/м² (метастатикалық сызба) дейін төмендету немесе 75 мг/м² (адьювантты сызба) дейін 5-фторурацилдің дозасын қандай да бір қажетті төмендетілуіне қосымша төмендету керек.

Респираторлық бұзылулар

Өнімсіз жөтел, ентігу, қорыл немесе рентгенограммада көрінетін өкпе инфильтраттары сияқты этиологиясы түсініксіз респираторлық симптомдар жағдайында Элоксатинмен емдеуді әрі қарай тексерулер барысында өкпенің интерстициальді ауруы немесе өкпе фиброзы бары жоққа шығарылғанша тоқтату керек («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылуы

Бауырлық метастаздардың айқын нәтижесі болмайтын бауыр функциясы талдауының патологиялық нәтижелері немесе порталдық гипертензия жағдайында бауырдың өте сирек кездесетін, дәріден болатын қантамырлық бұзылулары болуы мүмкін.

Жүктілік және лактация кезеңі

Осы күнге дейін жүкті әйелдерге қолданудың қауіпсіздігі жайлы қол жетімді ақпарат жоқ. Элоксатиннің клиникаға дейінгі деректері негізінде ұрпақ өрбіту функциясына қатысты уыттылығы анықталған. Осыған орай Элоксатин жүктілік кезінде және контрацепция әдісін қолданбайтын бала туатын жастағы әйелдерге ұсынылмайды.

Науқасқа шаранаға деген қауіпі туралы ерекше ескерткеннен және оның келісімін алғаннан кейін ғана дәріні қолдану мүмкіндігін қарастыруға болады.

Фертильділігі

Клиникаға дейінгі зерттеулерде Элоксатиннің геноуытты әсерлері байқалған. Соның салдарынан Элоксатинмен емделетін еркек науқастар емдеу уақытында және емдеу аяқталғаннан кейін 6 ай бойы ұрықтандырудан сақтану керек және Элоксатиннің қайтымсыз белсіздікті туындату мүмкіндігіне байланысты емдеу басталғанға дейін шәуһатты сақтап қою мүмкіндігі туралы кеңесу керек.

Элоксатинмен емдеу кезінде әйелдерге бала көтеруге болмайды және контрацепцияның тиімді әдісін пайдалану керек.

Емдеу кезінде және емдеу тоқтатылғаннан кейін контрацепцияның тиісті шараларын қолдану керек: әйелдерге - 4 ай бойы, еркектерге - 6 ай бойы. Элоксатин фертильділікке теріс әсер етуі мүмкін. Препараттың емшек сүтіне енуі зерттелмеген. Элоксатинмен емдеу кезінде бала емізуге болмайды.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Автомобиль және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне ықпал ететін әсерлерге зерттеулер жүргізілген жоқ. Дегенмен, бас айналуы, жүрек айнуы және құсу қауіпінің артуына әкелетін әрі жүріс пен тепе-теңдікке әсер ететін басқа да неврологиялық симптомдарға алып келетін Элоксатинмен емдеу, автомобиль және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне айқындығы әлсіз немесе орташа әсер етуі мүмкін.

Көрудің бұзылуы, ішінара көру қабілетінің өтпелі жойылуы (емді тоқтатқаннан кейін қайтымды болатын) науқастың автомобиль және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне әсер етуі мүмкін. Сондықтан осы құбылыстардың автомобиль және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне әсер ету мүмкіндігі туралы науқастарға алдын ала ескерту керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: жағымсыз әсерлерінің күшеюі.

Емі: Гематологиялық параметрлеріне мониторинг жүргізуді басқа да уыттылықтарымен бірге белгілеріне қарай емдеуді бастау қажет. Антидоты белгісіз.

Шығарылу түрі және қаптамасы

10 мл немесе 20 мл концентраттан күңгірт-сұр түсті бромбутилді тығынмен тығындалған, жасыл түсті Flip-Off (10 мл концентрат) немесе күңгірт-көк түсті Flip-Off (20 мл концентрат) нығыздап жабылатын алюминий қақпақпен қаусырылған, I типті (10 мл концентрат үшін номинальді көлемі 15 мл немесе 20 мл концентрат үшін номинальді көлемі 20 мл) мөлдір шыныдан жасалған құтыға салынған.

1 құтыдан мөлдір термоқалыпты тұғырға салынған.

1 тұғырдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдерінде жазылған нұсқаулықтарымен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Сұйылтылған ерітінді 2 °C -ден 8°C-ге дейінгі температурада 48 сағат бойы, 25°C-ден аспайтын температурада 24 сағат бойы сақталады.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Стационарда ғана қолдануға арналған

Өндіруші

Санофи Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Орналасқан мекенжайы: Bruningstrasse, 50, D-65926, Frankfurt-am-Main, Germany

Тіркеу куәлігінің иесі:

Санофи Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Фурманов к-сі, 187Б

телефоны: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды поштасы)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Фурманов к-сі 187Б
телефоны: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
е-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com