

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского  
применения

**ЭЛОКСАТИН®**

**Регистрационный номер:** ЛСР-004213/08

**Торговое название препарата:** Элоксатин®.

**Международное непатентованное название:** 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.

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

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

### **Фармакокинетика**

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме крови уже к концу его 2-х часового введения в дозе 85 мг/м<sup>2</sup>, 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 (стадия C по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли

(в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом).

- Диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом).
- Метастатический колоректальный рак (в качестве терапии первой линии в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом).
- Рак яичников (в качестве терапии второй линии).

### **Противопоказания**

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

### **С осторожностью**

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

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

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### ***Беременность***

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

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

### ***Период грудного вскармливания***

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

### **Способ применения и дозы**

Оксалиплатин применяется только у взрослых.

### ***Режим дозирования***

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

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

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

(до прогрессирования заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

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

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

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

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

### ***Способ применения***

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

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

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

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

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратации.

Повторные введения оксалиплатина производят только при количестве нейтрофилов  $> 1500/\text{мкл}$  и тромбоцитов  $> 75000/\text{мкл}$ .

### ***Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина***

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости.

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

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов  $< 1000/\text{мкл}$ ), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов  $< 1000/\text{мкл}$ ] с однократным повышением температуры тела  $> 38,3\text{ }^\circ\text{C}$  или устойчивым повышением температуры тела  $> 38\text{ }^\circ\text{C}$  в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов  $< 50000/\text{мкл}$ ) 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, наблюдающихся у пациента в течение более чем 7 дней, или при сохранении до следующего цикла лечения парестезии без функциональных нарушений, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25 %;
- при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, введение оксалиплатина должно быть прекращено;
- при уменьшении выраженности неврологических симптомов после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

#### ***Пациенты с почечной недостаточностью***

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

#### ***Пациенты с нарушениями функции печени***

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

#### ***Пациенты пожилого возраста***

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

#### ***Инструкция по приготовлению раствора препарата***

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

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

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

Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.

Вводить пациенту можно только прозрачный раствор.

Препарат нельзя вводить неразбавленным.

### **Побочное действие**

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

### ***Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолиатом***

#### ***Лабораторные и инструментальные данные***

##### *Очень часто*

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

##### *Часто*

- Гиперкреатининемия, снижение массы тела.



## ***Инфекционные и паразитарные заболевания***

*Очень часто*

- Инфекции.

*Часто*

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

*Нечасто*

- Сепсис (включая летальные исходы).

## ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

*Очень часто*

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

*Часто*

- Фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень).

*Редко*

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

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

### ***Нарушения со стороны пищеварительной системы***

*Очень часто*

- Тошнота, рвота, диарея, запор.

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

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

*Часто*

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

*Редко*

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

### ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***

*Очень редко*

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

### ***Нарушения со стороны нервной системы***

*Очень часто*

- Острые нейросенсорные проявления.

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

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

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

- Дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная нейропатия.

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

сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85 %-95 % пациентов).

- Длительность этих симптомов (выраженность которых обычно уменьшается между циклами лечения) возрастает с увеличением количества проведенных циклов терапии. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел «Способ применения и дозы, рекомендации о 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/м<sup>2</sup> (например, 10 циклов) составляет  $\leq 15\%$ . В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения.

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

#### *Часто*

- Головокружение.
- Менингизм.

#### *Редко*

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

#### ***Нарушения психики***

##### *Часто*

- Депрессия.
- Бессонница.

*Нечасто*

- Нервозность.

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

*Очень часто*

- Боли в спине.

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

*Часто*

- Артралгия.
- Боль в костях.

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

*Очень часто*

- Одышка.
- Кашель.

*Часто*

- Икота.
- Легочная эмболия.

*Редко*

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

***Нарушения со стороны сосудов***

*Очень часто*

- Носовое кровотечение.

*Часто*

- «Приливы».
- Тромбоз глубоких вен.
- Тромбоэмболия.
- Повышение артериального давления.

### ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

#### *Часто*

- Гематурия.
- Дизурия.

#### *Очень редко*

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

### ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

#### *Очень часто*

- Поражение кожи.

#### *Часто*

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

### ***Нарушения со стороны органа зрения***

#### *Редко*

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

### ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***

#### *Нечасто*

- Ототоксичность.

#### *Редко*

- Глухота.

### ***Нарушения со стороны иммунной системы***

#### *Очень часто*

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

*Часто*

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

### ***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*Очень часто*

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

Сообщалось о развитии реакций в месте введения, включая боль, гиперемию, отек и тромбоз. Экстравазация (попадание инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) может также приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть резко выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз, особенно, когда препарат Элоксатин® вводится через периферическую вену.

### ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***

*Очень часто*

- Анорексия, гипергликемия, гипернатриемия.

*Часто*

- Гипокальциемия.

### ***Постмаркетинговый опыт***

#### ***Инфекционные и паразитарные заболевания***

*Частота неизвестна*

- Септический шок (включая летальные исходы).

#### ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

*Частота неизвестна*

- Гемолитико-уремический синдром.

### ***Нарушения со стороны нервной системы***

*Частота неизвестна*

- Судороги.

### ***Нарушения со стороны сердца***

*Частота неизвестна*

- Удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом.

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

*Частота неизвестна*

- Ларингоспазм.

### ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Частота неизвестна*

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

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

*Частота неизвестна*

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

### ***Комбинированная терапия оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолинатом (FOLFOX) и бевацизумабом***

Безопасность применения комбинации оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолинатом (FOLFOX) и бевацизумабом в качестве терапии первой линии была оценена у 71 пациента с метастатическим колоректальным раком (исследование TREE).

В дополнение к нежелательным реакциям, ожидаемым в результате



применения режима FOLFOX, нежелательные реакции при комбинации FOLFOX с бевацизумабом включали кровотечения, протеинурию, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальную гипертензию.

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

## **Передозировка**

### *Симптомы*

В случае передозировки можно ожидать более выраженного проявления побочных эффектов.

### *Лечение*

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

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

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

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

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными средствами, которые могут вызвать

развитие рабдомиолиза (из-за повышенного риска развития рабдомиолиза, см. раздел «Особые указания»).

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

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

### **Особые указания**

Препарат Элоксатин<sup>®</sup> 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 Элоксатин<sup>®</sup> следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек и печени.

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

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

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

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

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

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

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

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой, может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных средств. С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза,

паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Элоксатин® и фторурацила.

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

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

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

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

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

При применении препарата Элоксатин® сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, включая

летальные исходы. При развитии данного состояния следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Влияние 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. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможном влиянии этих явлений на их способность

управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл.

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

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

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

По 1 флакону в пластиковую контурную ячейковую упаковку с покрытием.

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

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

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

### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, Франция.

**Производитель (выпускающий контроль качества):**

1) Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

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

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

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

**Претензии потребителей направлять по адресу в России:**

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

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

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

Телефон/факс: +7(486) 2 44 00 55.