# Гесседил



## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий*** от белого до сероватого цвета.

| | **1 фл.** | **1 мл готового р-ра** |
|---|---|---|
| оксалиплатин | 100 мг | 5 мг |

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат - 900 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

***Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий*** от белого до сероватого цвета.

| | **1 фл.** | **1 мл готового р-ра** |
|---|---|---|
| оксалиплатин | 50 мг | 5 мг |

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат - 450 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Противоопухолевый препарат, относящийся к новому классу соединений на основе платины, в котором атом платины образует комплексную связь с 1,2-диаминоциклогексаном (ДАЦГ) и оксалатной группой.

Оксалиплатин обладает противоопухолевой активностью при различных, видах опухолей, включая колоректальный рак. Эффективен также при лечении опухолей, устойчивых к цисплатину. Действие проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. При применении с фторурацилом наблюдается синергизм цитотоксического действия. Механизм противоопухолевого эффекта оксалиплатина основан на цитотоксическом действии и до конца не изучен. Предположительно, оксалиплатин образует меж- и внутритяжевые связи с ДНК, ингибируя тем самым фазы ее репликации и транскрипции.

***Фармакокинетика***

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме к концу 2-го ч после введения в дозе 130 мг/м$^2$, при этом 15% введенной платины находится в крови, а остальные 85% быстро распределяются по тканям или выводятся почками.

Платина связывается с альбумином плазмы и выводится с мочой в течение первых 48 ч. К 5- му дню около 54% всей дозы обнаруживается в моче и менее 3% - в кале.

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

При почечной недостаточности наблюдается значительное снижение клиренса оксалиплатина - с 17.55±2.18 л/ч до 9.95±1.91 л/ч. Влияние тяжелой почечной недостаточности на клиренс платины не изучено.

## Показания к применению:

— адъювантная терапия колоректального рака III стадии (С по Дьюку) после радикальной резекции первичной опухоли в комбинации с фторурацилом/ кальция фолинатом;

— диссеминированный колоректальный рак в виде монотерапии или комбинированной терапии в комбинации с фторурацилом/ кальция фолинатом;

— рак яичников (в качестве второй линии терапии).

## Относится к болезням:

- Опухоли
- Рак
- Рак яичников

## Противопоказания:

— повышенная чувствительность к действующему веществу и/или компонентам препарата;

— миелосупрессия (число нейтрофилов <2000/мкл и/или тромбоцитов < 100000/мкл) до начала первого курса терапии;

— периферическая сенсорная невропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса терапии;

— выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);

— беременность и период лактации (грудное вскармливание);

— детский возраст (ввиду отсутствия достаточных клинических данных).

С *осторожностью* следует назначать препарат при нарушениях функции почек, тяжелых нарушениях функции печени.

## Способ применения и дозы:

Препарат назначают только взрослым внутривенно капельно в течение 2-6 ч. Введение оксалинлатина не требует предварительной гидратации. Если оксалиплатин применяется в комбинации с фторурацилом, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.

*Адъювантная терапия колоректального рака* - по 85 мг/м$^2$ 1 раз в 2 недели в течение 12 циклов (6 мес).

*Лечение диссеминированного колоректального рака* - по 85 мг/м$^2$ 1 раз в 2 недели в качестве ионотерапии или в комбинации с фторурацилом.

*Лечение рака яичников* - по 85 мг/м 1 раз в 2 педели в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Повторные введения оксалиплатина производят только при количестве нейтрофилов более 1500/мкл и тромбоцитов более 50000/мкл.

*Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина*

При гематологических нарушениях (количество нейтрофилов < 1500/мкл и/или тромбоцитов < 50000/мкл), проведение следующего курса откладывают до восстановления лабораторных показателей.

При развитии диареи IV степени токсичности (по шкале ВОЗ), нейтропении III-IV степени (количество нейтрофилов. <1000/мкл), тромбоцитопении - III-IV степени (количество тромбоцитов <50000/мкл) доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена с 85 мг/м$^2$ до 65 мг/м$^2$ при терапии диссеминированного колоректального рака и рака
яичников; до 75 мг/м$^2$ при адьювантной терапии колоректального рака в дополнение к обычному снижению дозы фторурацила в случае их комбинированного применения.

Больным, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезня, следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение 6 ч.

При появлении боли (как признака нейротоксичности) продолжительностью более чем 7 дней или при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до следующего цикла, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25%.

При парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, оксалиплатин должен быть отменен; при уменьшении выраженности симптомов нейротоксичности после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

При развитии стоматита и/или мукозитов II и более степени токсичности, лечение оксалиплатином должно быть приостановлено до их купирования или снижения проявлений токсичности до I степени.

Данных по применению оксалиплатина у больных с **тяжелой степенью нарушении функции почек** нет. В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности и переносимости препарата у больных с **умеренной степенью нарушения функции почек**, перед применением препарата следует взвесить отношение польза/риск для больного. Терапия у данной категории больных может быть начата с рекомендованной дозы, под тщательным контролем функции почек. При **легкой степени нарушения функции почек** коррекции дозы оксалиплатина не требуется.

Изменения режима дозирования у больных **со слабой или умеренной степенью нарушения функции печени** не требуется. Данных по применению оксалиплатина у больных с **тяжелыми нарушениями функции печени** нет.

Не требуется коррекции режима дозирования при назначении оксалиплатина **пожилым пациентам в возрасте старше 65 лет** (в т.ч. при применении в комбинации с фторурацилом).

*Правила приготовления и введения раствора*

При приготовлении и при введении оксалиплатина нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащее алюминий.

Для приготовления инфузионного раствора оксалиплатин разбавляют 250-500 мл 5% раствора декстрозы. Концентрация полученного раствора оксалиплатина должна составлять от 0.2 до 0.7 мг/мл; при этом 0.7 мг/мл наиболее высокая концентрация, применяемая в клинической практике при дозе 85 мг/м$^2$.

Для приготовления, раствора препарата должны применяться только рекомендованные растворители.

Нельзя применять препарат неразбавленным.

Нельзя использовать для растворения препарата или разведения раствора препарата (для приготовления ннфузионного раствора) 0.9% раствор натрия хлорида и другие солевые растворы.

Не следует смешивать в одной емкости и назначать одновременно в одной инфузионной системе с другими препаратами (в особенности с фторурацилом, трометамолом и препаратами кальция фолипата, содержащими трометамол в своем составе), щелочными растворами или растворами, содержащими хлориды.

Оксалиплатин следует всегда вводить до введения фторурацила.

Оксалиплатин может назначаться совместно с инфузиями кальция фолипата. В этом случае препараты не следует смешивать в одной емкости для инфузий. Кальция фолинат не должен содержать трометамол в качестве вспомогательного вещества и для проведения инфузий его следует разводить с использованием 5% раствора декстрозы, но ни в коем случае не следует использовать растворы, содержащие натрия хлорид, или щелочные растворы.

Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. В противном случае раствор препарата применять нельзя.

Раствор препарата применяют сразу же после приготовления. В случае, когда раствор не используется сразу после приготовления, время хранения и условия хранения раствора до его использоваться определяются на усмотрение пользователя и не должны превышать 24 часов при температуре 2°C - 8°C в контролируемых асептических условиях.

Препарат предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата должен быть уничтожен.

В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено.

## Побочное действие:

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: очень часто (>1/10); часто (>1/100, ≤1/10); нечасто (>1/1000, ≤1/100); редко (>1/10000, ≤1/1000); очень редко ( ≤1/10000),

включая отдельные сообщения.

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто - анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения; часто - фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень), сепсис на фоне нейтропении; редко - гранулоцитопения, гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - тошнота, рвота, диарея, стоматит/мукозит, боли в области живота, запор, потеря аппетита; часто - диспепсия, гастроэзофагеальный рефллюкс, кишечное кровотечение, икота, метаболический ацидоз, панкреатит; нечасто - паралитический илеус, кишечная непроходимость; редко - колит, включая случаи псевдомембранозного колита.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* очень редко - синусоидальная обструкция портального кровотока, пелиоз печени, нодулярная регенеративная гиперплазия печеночной ткани, перисинуеоидальный фиброз; клинические осложнения проявляются портальной гипертензией и/или повышением активности печеночных трансаминаз.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - периферическая сенсорная нейропатия, нарушения чувствительности, головная боль, астения; часто - головокружение, менингизм, депрессия, бессонница; нечасто - повышенная нервозность; редко - дизартрия, судороги. Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором. Часто симптомы сенсорной
нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы оксалиплатина. Функциональные нарушения в виде затруднения, выполнения точных движений являются возможными последствиями сенсорного повреждения. Риск функциональных нарушений при суммарной дозе около 850 мг/м$^2$ 10 циклов) составляет около 10%, достшая 20% в случае, суммарной дозы 1020 мг/м (12 циклов). После прекращения лечения в большинстве случаев степень тяжести неврологических симптомов
уменьшается или они полностью купируются. У 3% больных через 3 года после окончания лечения наблюдались или устойчивые локальные парестезии умеренной интенсивности (2.3%), или парестезии, влияющие на функциональную активность (0.5%). На фоне лечения оксалиплатином отмечены острые нейросенсорные проявления, которые обычно возникали в течение нескольких часов после введения препарата и чаще всего провоцировались воздействием холода. Они характеризовались преходящей парестезией, дизестезией или гипестезией, редко (1-2%) - острым синдромом гортанно-глоточной дизестезии. Последний проявлялся субъективным чувством дисфагии и одышки без объективных признаков
респираторного дистресс-синдрома (цианоза или гипоксии), или же спазмом гортани, или бронхосназмом (без стридора или свистящего дыхания). Также наблюдались такие явления, как спазм мышц челюсти, дизестезия языка, дизартрия и ощущение давления в грудной клетке. Обычно эти симптомы быстро купировались как без применения медикаментозной
терапии, так и при введении антигистаминных и бронхолитических средств. Увеличение продолжительности инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяет уменьшить частоту этого синдрома.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто - боли в спине; часто - артралгия, боли в костях.

*Со стороны дыхательной системы:* очень часто - кашель, одышка; часто - ринит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в области грудной клетки; редко - интерстициальная пневмония, фиброз легких.

*Со-стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - боли за грудиной, тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий.

*Со стороны мочевыделителъной системы:* часто - гематурия, дизурия, гемолитико-уремический синдром, острый тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

*Дерматологические реакции:* очень часто - алопеция, кожные высыпания; часто - шелушение кожи ладоней и стоп, эритематозные высыпания, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей.

*Со стороны органов зрения и слуха:* часто - конъюнктивит, нарушения зрения; редко - транзиторное снижение остроты зрения, выпадение полей зрения, неврит зрительного нерва, снижение слуха, неврит слухового нерва.

*Аллергические реакций:* редко (при применении в виде монотерапии) или часто (в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом) могут наблюдаться бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, анафилактический шок. Часто отмечались случаи таких аллергических проявлений, как сыпь (в особенности крапивница), конъюнктивит или ринит.

*Местные реакции:* при экстравазации препарата - покраснение, боль и воспалительные реакции в месте введения.

*Со стороны лабораторных показателей:* очень часто - гипокалиемия, гипонатриемия, гипергликемия, повышение активности щелочной фосфатазы, активности печеночных ферментов, содержания билирубина, лактатдегидрогеназы; часто - повышение концентрации креатинина.

*Прочие:* очень часто - повышение температуры тела, повышенная усталость, повышение массы тела, нарушения вкуса, носовое кровотечение.

## Передозировка:

*Симптомы:* миелосупрессия, нейротоксичность, диарея, тошнота, рвота.

*Лечение:* гематологический контроль и симптоматическая терапия. Антидот к оксалиплатину неизвестен.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применять оксалиплатин во время беременности и в период кормления грудью, а также женщинам детородного возраста, не использующим эффективные методы контрацепции.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не было выявлено значимого изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроевой кислотой.

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

Оксалиплатин фармацевтически не совместим с 0.9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими хлориды, а также щелочными растворами.

Не смешивать с щелочными лекарственными средствами или растворами, в особенности с фторурацилом и препаратами кальция фолината, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, и с другими активными веществами в виде солей трометамола. Щелочные растворы и лекарственные препараты неблагоприятно влияют на стабильность оксалиплатина.

## Особые указания и меры предосторожности:

Терапия оксалиплатином может проводиться только в специализированных онкологических отделениях и под контролем опытного онколога.

Ввиду ограниченности информации по безопасности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, применение препарата должно осуществляться только после адекватной оценки соотношения пользы/риска для конкретного пациента. В такой ситуации необходимо проводить тщательный контроль функции почек и подбор дозы препарата с учетом возможного токсического воздействия. Пациенты с аллергической реакцией на компоненты платины в анамнезе должны находиться под контролем с учетом возможного возникновения у них симптомов аллергической реакции. В случае возникновения анафилактоидной реакции на оксалиплатин инфузию препарата необходимо немедленно прекратить и начать соответствующее симптоматическое лечение. Возобновление введения оксалиплатина в этом случае противопоказано.

В случае экстравазации (выхода раствора за пределы вены во внесосудистое пространство) введение препарата должно быть немедленно прекращено, и должно быть начато стандартное местное симптоматическое лечение.

При применении оксалиплатина необходимо проводить тщательный мониторинг в отношении токсического воздействия на нервную систему, особенно в случае одновременного применения препаратов с известной нейротоксичностью.

Неврологическое обследование должно проводиться до начала каждого введения препарата и периодически после проведения цикла терапии.

Пациентам, у которых во время или в течение нескольких.часов после 2-часовой инфузий препарата отмечается острая ларингофарингеальная дизестезия, следующая инфузия оксалиплатина должна проводиться в течение более 6 ч.

При появлении неврологических симптомов (парестезии, дизестезии) рекомендуется подбор дозы на основании длительности и тяжести этих симптомов по следующим принципам:

- Если симптомы продолжаются дольше семи дней и значительно выражены, доза оксалиплатина при последующем введении должна быть снижена с 85 до 65 мг/м$^2$ (при терапии метастатического процесса) или до 75 мг/м$^2$ (при адъювантной терапии).

- Если парестезия при отсутствии функциональных нарушений сохраняется до следующего цикла, доза оксалиплатина при последующем введении должна быть снижена с 85 до 65 мг/м$^2$ (при терапии метастатического процесса) или до 75 мг/м$^2$ (при адъювантной терапии).

- Если парестезия, сопровождающаяся функциональными нарушениями, сохраняется до следующего цикла, оксалиплатин следует отменить.

- Если после отмены оксалиплатина отмечается улучшение состояния и уменьшение симптоматики, терапия может

быть возобновлена.

Пациенты должны быть осведомлены о возможности того, что после окончания терапии симптомы периферической сенсорной нейропатии могут сохраняться. Локализованные парестезии умеренной степени выраженности или парестезии, сопровождающиеся изменением функциональной активности, могут сохраняться до 3 лет после прекращения
лечения (в случае адъювантной терапии).

Токсическое воздействие препарата на ЖКТ, которое сопровождается тошнотой и рвотой, требует профилактического и/или терапевтического применения противорвотных препаратов.

Тяжелая диарея/рвота, особенно возникшая в результате комбинированного применения оксалиплатина и фторурацила, может вызвать дегидратацию, функциональную (паралитическую) и обструктивную непроходимость кишечника, гипокалиемию, метаболический ацидоз и почечную недостаточность.

При наличии признаков токсического воздействия на гематологическом уровне (количество нейтрофилов <1500/мкл или тромбоцитов <50/мкл) следующий курс терапии должен быть отложен до восстановления гематологических параметров до приемлемых значений. До начала терапии и после каждого последующего курса необходимо получить развернутый анализ крови с подсчетом клеток крови и лейкоцитарной формулы.

Пациенты должны быть проинформированы о существовании риска развития диареи/рвоты, воспаления слизистых оболочек/стоматита и нейтропении после применения оксалиплатина всочетании с фторурацилом и о необходимости немедленного обращения к своему лечащему врачу для наблюдения и лечения. В случае развития воспаления слизистых
оболочек/стоматита в сочетании с нейтропенией или без нейтропении, следующий цикл терапии должен быть отложен до уменьшения признаков воспаления слизистых оболочек/стоматита до 1 степени или меньше и/или до того, как концентрация нейтрофилов не составит >1500/мкл.

При комбинированном применении оксалиплатина с фторурацилом (в сочетании с кальцием фолинатом или без) требуется подбор обычной дозы фторурацила с учетом токсичности препаратов.

В случае развития диареи 4 степени, нейтропении 3-4 степени (число нейтрофилов <1000/мкл), тромбоцитопении 3-4 степени (число тромбоцитов <50000/мкл) доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 до 65 мг/м$^2$ (при терапии метастатического процесса) или до 75 мг/м$^2$ (при адъювантной терапии), вместе со снижением дозы фторурацила до необходимой концентрации.

В случае возникновения необъяснимых симптомов со стороны дыхательной системы, таких как непродуктивный кашель, одышка, появление влажных хрипов или инфильтратов в легких при рентгеновском обследовании, оксалиплатин необходимо отменить до того момента, когда при следующем обследовании будет исключено развитие интерстициального поражения легких или фиброза легочной ткани.

В случае изменения показателей состояния печени или появления признаков портальной гипертензии, не являющихся следствием образования метастазов в печени, следует предположить развитие очень редкого осложнения в виде лекарственно-индуцированного сосудистого поражения печени.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Специальных исследований но влиянию оксалиплатина на скорость психомоторных реакций не проводилось. Но так как на фоне применения оксалиплатина могут развиться тошнота, рвота, головокружение и другие неврологические симптомы, влияющие на общее состояние, от вождения автомобиля и работы с другими механизмами на этот период рекомендуется воздержаться.

***При нарушениях функции почек***

Противопоказано назначать препарат при выраженных нарушениях функции почек. С осторожностью следует назначать препарат при нарушениях функции почек.

***При нарушениях функции печени***

С отсторожностью следует назначать препарат при тяжелых нарушениях функции печени.

***Применение в пожилом возрасте***

Не требуется коррекции режима дозирования при назначении оксалиплатина пожилым пациентам в возрасте старше 65 лет (в т.ч. при применении в комбинации с фторурацилом).

***Применение в детском возрасте***

Противопоказано детям.

## Условия хранения:

При температуре не выше 25°C. Хранить препарат в недоступном для детей месте.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Gessedil