

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ОКСАЛИПЛАТИН МЕДАК

Регистрационный номер: ЛСР-006188/08**Торговое наименование:** Оксалиплатин медак**Международное непатентованное или группировочное наименование:** оксалиплатин**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий**Состав**Один флакон с препаратом содержит:

	Флакон 50 мг	Флакон 100 мг	Флакон 150 мг
<u>Действующее вещество:</u>			
оксалиплатин	50 мг	100 мг	150 мг
<u>Вспомогательные вещества:</u>			
лактозы моногидрат	450 мг	900 мг	1350 мг

Описание

Белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок.

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 1,2-диаминоциклогексаном и оксалатной группой. Оксалиплатин обладает цитотоксическим действием широкого спектра. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдается синергичное цитотоксическое действие.

Исследования механизма действия оксалиплатина показали, что водные производные оксалиплатина, образующиеся в результате его биотрансформации, очевидно, взаимодействуют с ДНК с образованием меж- и внутритяжевых мостиков, подавляя таким образом синтез ДНК, что приводит к цитотоксическому и противоопухолевому эффектам.

Фармакокинетика

В организме оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не определяется в неизмененном виде в плазме к концу 2-часовой инфузии, при этом 15 % введенной платины находится в крови, а остальные 85 % быстро распределяются по тканям или выводятся почками. Необратимое связывание платины с эритроцитами и компонентами плазмы приводит к тому, что период полужизни оксалиплатина, связанного с этими матрицами, приближается к периоду полужизни эритроцитов и сывороточного альбумина. После введения в дозе 85 мг/м² каждые две недели или 130 мг/м² каждые три недели аккумуляции в ультрафильтрате плазмы не наблюдалось, устойчивая концентрация в этой матрице достигалась в течение первого цикла. Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность, как правило, низкая.

Оксалиплатин подвергается обширной биотрансформации, и в ультрафильтрате плазмы в

конце 2-часовой инфузии неизмененный препарат не определяется. В более поздние моменты времени в системном кровотоке обнаруживаются несколько цитотоксичных продуктов биотрансформации платины, включая монохлор-, дихлор- и диаква-диаминоциклогексановую (DACH) платину, вместе с рядом неактивных конъюгатов. Платина связывается с альбумином плазмы и выводится с мочой в течение первых 48 часов.

К пятому дню около 54 % всей дозы обнаруживается в моче и менее 3 % - в кале.

Пациенты с нарушением функции почек

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

- адъювантная 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 (терапия первой линии в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом);
- рак яичников (терапия второй линии).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к оксалиплатину или другим производным платины, а также к любому другому компоненту препарата;
- миелосупрессия (число нейтрофилов менее $2 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) перед первым курсом лечения;
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями перед первым курсом лечения;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью

- 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 оксалиплатин при его применении в терапевтических дозах у человека будет приводить к гибели плода и/или оказывать тератогенное действие, поэтому при беременности применение оксалиплатина противопоказано.

Меры контрацепции у мужчин и женщин

Женщины детородного возраста должны применять надежные меры контрацепции во время лечения и в течение 4 месяцев после его окончания, мужчины - во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли оксалиплатин / его метаболиты в грудное молоко. Применение оксалиплатина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Применяется только у взрослых.

Режим дозирования

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

Лечение диссеминированного колоректального рака: внутривенно по 85 мг/м² 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/м² 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/м² 1 раз в 2 недели в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

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

Способ применения

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

Внутривенная инфузия препарата проводится через инфузионную систему в периферические вены или через центральный венозный катетер одновременно с внутривенной инфузией кальция фолината в 5 % растворе декстрозы в течение 2-6 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 трометамол в качестве вспомогательного вещества и должен разводиться только 5 % раствором декстрозы и никогда не должен разводиться щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлорсодержащими 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 вены ткани) введение должно быть немедленно прекращено и начато обычное местное симптоматическое лечение.

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратация.

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

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина

Вводимую дозу следует корректировать в зависимости от переносимости.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$) после цикла химиотерапии или до начала лечения (перед первым циклом лечения) следующий цикл или первый цикл откладывают до восстановления гематологических параметров до приемлемых значений (до количества нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$). До начала лечения и перед каждым следующим циклом необходимо проводить общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$] с однократным повышением температуры тела $> 38,3^\circ\text{C}$ или устойчивым повышением температуры тела $> 38^\circ\text{C}$ в течение более 1 часа), тяжелой тромбоцитопенией (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) 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 снижению дозы фторурацила, требуемому в таком случае.

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

- 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 тяжести неврологических симптомов после отмены оксалиплатина может быть рассмотрен вопрос возобновления лечения.

Пациенты с нарушениями функции почек

Применение оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек лечение можно начинать с обычной рекомендуемой дозы (см. раздел «Особые указания»). У пациентов с нарушением функции почек легкой степени выраженности коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Изменение дозы у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени не требуется. Данные по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствуют.

Пожилые пациенты

Профиль безопасности оксалиплатина, применяемого в монотерапии или в комбинации с фторурацилом у пациентов старше 65 лет, аналогичен профилю у пациентов моложе 65 лет. Коррекции режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Правила приготовления и введения раствора

При обращении медицинского персонала с данным цитотоксичным препаратом требуется соблюдение всех мер предосторожности, гарантирующих защиту работника и его окружения.

Приготовление раствора цитотоксического препарата для внутривенного введения должно проводиться специально обученным опытным персоналом, обладающим знаниями о препарате, в условиях, гарантирующих защиту персонала, работающего с лекарственными препаратами, и его окружения, в соответствии с правилами, установленными в медицинском учреждении. Работы необходимо проводить в специально отведенном для этого месте. В данной зоне запрещено курить, принимать пищу и пить.

Работники при обращении с препаратом должны использовать соответствующие материалы и одежду, в частности, халаты с длинными рукавами, защитные маски, головные уборы, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, защитные покрытия для рабочей зоны, специальные контейнеры и мешки для сбора отходов.

Необходимо проявлять осторожность при обращении с экскрементами и рвотными массами.

Беременные женщины должны быть предупреждены о необходимости избегать обращения с являющимся цитотоксичным оксалиплатином.

В случае контакта лиофилизата, восстановленного раствора или инфузионного раствора оксалиплатина с кожными покровами необходимо немедленно и тщательно промыть место контакта водой.

В случае контакта лиофилизата, восстановленного раствора или инфузионного раствора оксалиплатина со слизистыми оболочками необходимо немедленно и тщательно промыть соответствующие участки водой.

При приготовлении и введении раствора оксалиплатина нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.

Не разводить 0,9 % раствором натрия хлорида и не смешивать с другими солевыми растворами, раствором натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами. Для приготовления раствора оксалиплатина должны применяться только рекомендованные растворители.

Нельзя применять препарат неразбавленным.

Для приготовления восстановленного раствора лиофилизат оксалиплатина растворяют в воде для инъекций или 5 % растворе декстрозы (во флакон 50 мг вводят 10 мл растворителя, во флакон 100 мг - 20 мл, во флакон 150 мг - 30 мл растворителя), получая раствор с концентрацией оксалиплатина 5 мг/мл. Полученный раствор сразу же 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/м².

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

Раствор препарата рекомендуется использовать сразу же после приготовления.

Восстановленный раствор в оригинальном флаконе: восстановленный раствор должен быть немедленно разбавлен.

Раствор для инфузий: раствор препарата, разведенный 5 % раствором декстрозы, химически и физически стабилен в течение 24 часов при температуре 2 °С – 8 °С. С микробиологической точки зрения приготовленный раствор для инфузий должен быть использован немедленно. В случае, если раствор не использован сразу после

приготовления, время хранения и условия хранения раствора до его использования определяются на усмотрение пользователя, но не должны превышать 24 часов при температуре 2 °С – 8 °С в контролируемых асептических условиях.

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

Материалы, использованные для приготовления раствора и его введения, должны быть уничтожены в соответствии с правилами использования цитотоксических препаратов.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными эффектами при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом / фолиниевой кислотой (FU/FA) являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, мукозит), системы кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения) и нервной системы (острая и кумулятивная периферическая сенсорная нейропатия). В целом, данные нарушения чаще и с большей степенью тяжести проявляются при сочетании оксалиплатина с FU/FA чем при применении лишь FU/FA.

Частота развития перечисленных ниже побочных эффектов определялась в соответствии со следующей градацией: 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 (на основании имеющихся данных определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/фолиниевой кислотой
(данные клинических исследований и постмаркетингового опыта применения)

Инфекционные и паразитарные заболевания: *очень часто* – инфекции; *часто* – ринит, инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (иногда 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 оксалиплатином (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом +/- кальция фолинатом по сравнению с монотерапией оксалиплатином в дозе 130 мг/м² каждые 3 недели, например, возрастает частота анемии (80 % по сравнению с 60 %), частота нейтропии (70 % по сравнению с 15 %), частота тромбоцитопении (80 % по сравнению с 40 %),
- тяжелая анемия (гемоглобин < 8 г/дл) или тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л) возникали с одинаковой частотой (< 5 % пациентов, когда оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом),
- тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $< 1 \times 10^9$ /л) возникала с большей частотой при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией оксалиплатином (40 % по сравнению с < 3 % пациентов);

часто – фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень);

редко – иммуноаллергическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные случаи (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны иммунной системы: *очень часто* – аллергия/аллергические реакции, развивающиеся главным образом во время проведения инфузии, иногда с

летальным исходом (часто встречаются кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит); *часто* - анафилактические или анафилактоидные реакции, включая бронхоспазм, ощущение болей в грудной клетке, ангионевротический отек, снижение артериального давления, и анафилактический шок (данные реакции чаще всего возникают во время инфузии оксалиплатина, однако возможно их отсроченное проявление в течение нескольких часов или даже дней с момента введения).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *очень часто* – анорексия, гипергликемия, гипокалиемия, гипернатриемия; *часто* – дегидратация, гипокальциемия; *нечасто* – метаболический ацидоз.

Нарушения психики: *часто* – депрессия, бессонница; *нечасто* – нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто:

- Острые нейросенсорные нарушения.

Эти симптомы обычно возникают в конце 2-часовой инфузии оксалиплатина или в течение нескольких часов после введения препарата, 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/удушья без каких-либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии), ларингоспазма или бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания). В таких случаях назначают антигистаминные препараты и бронходилататоры, однако данные симптомы быстро обратимы даже при отсутствии лечения. Увеличение продолжительности инфузии способствует снижению частоты данных симптомов.

Другие редко 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, непроизвольные мышечные сокращения, мышечные подергивания, миоклонус; нарушение координации, нарушение походки, атаксия, нарушение равновесия; чувство сдавления/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке.

- Периферическая сенсорная нейропатия, включая дизестезию или парестезию конечностей.

Лимитирующей токсичностью оксалиплатина 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 «Особые указания»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы 850 мг/м² (10 циклов) составляет около 10 %, для кумулятивной дозы 1020 мг/м² (12 циклов) - около 20 %. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются или полностью исчезают после прекращения лечения. При адъювантном лечении рака толстой кишки через 6 месяцев после прекращения терапии у 87 % пациентов данные симптомы отсутствовали либо были легко выраженными. Через 3 года у около 3 % пациентов наблюдались либо сохраняющиеся локализованные парестезии умеренной интенсивности (2,3 %), либо парестезии, способные влиять на функциональную активность (0,5 %).

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

Часто – головокружение, моторный неврит, менингизм; *редко* – дизартрия, выпадение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны органа зрения: *часто* – конъюнктивит, нарушение 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 сосудов: *часто* – кровоизлияния, «приливы», тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *очень часто* – одышка, кашель, носовое кровотечение; *часто* – икота, легочная эмболия; *редко* – интерстициальное поражение легких, иногда с летальным исходом; легочный фиброз (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* – тошнота, диарея, рвота, запор (тяжелые диарея и/или рвота могут вызвать развитие дегидратации, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника, гипокалиемии, метаболического ацидоза, нарушения функции почек, особенно при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом), стоматит, мукозит (воспаление слизистых оболочек), боли в животе; *часто* – диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки; *нечасто* – кишечная непроходимость, обструкция кишечника; *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

веноокклюзионной болезни печени, или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут являться портальная гипертензия и/или повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *очень часто* – поражение кожи, алопеция; *часто* – шелушение кожи (в т.ч. ладонно-подошвенный синдром), сыпь, эритематозная сыпь, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *очень часто* – боли в спине; *часто* – артралгия, боль в костях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *часто* – гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания; *очень редко* – острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

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; боль; реакции в месте введения.

Сообщалось о развитии реакций в месте введения, включая боль в месте введения, гиперемию, отек, тромбоз. Экстравазация (попадание инфузионного раствора препарата в окружающие вену ткани) может также приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз, особенно при введении оксалиплатина в периферическую вену.

Лабораторные и инструментальные данные: *очень часто* – повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела (при проведении адъювантной терапии); *часто* – гиперкреатининемия, снижение массы тела (при лечении метастатического рака).

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: *часто* – падения и связанные с этим травмы.

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, аутоиммунная панцитопения, панцитопения, вторичный лейкоз.

Нарушения со стороны нервной системы: *частота неизвестна* – судороги, цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа.

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; у пациентов, получающих терапию оксалиплатином в комбинации с фторурацилом и бевацизумабом - острый коронарный синдром включая инфаркт миокарда, коронарный спазм, стенокардию.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – ларингоспазм; пневмония и бронхопневмония, в т.ч. с летальным исходом.

Нарушения со стороны желудочно - кишечного тракта: частота неизвестна - ишемия кишечника (включая летальные исходы) (см. раздел «Особые указания»); язва желудочно-кишечного тракта и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (включая летальные исходы) (см. раздел «Особые указания»); эзофагит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – аллергический васкулит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна - рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы: более выраженное проявление побочных эффектов.

Лечение: Антидот к оксалиплатину не известен. В случаях передозировки необходимо проведение мониторинга гематологических показателей и симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У пациентов, получавших оксалиплатин в дозе 85 мг/м² непосредственно перед введением фторурацила, изменения концентрации фторурацила в крови не отмечалось. Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови *in vitro* при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроатом натрия не наблюдалось.

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 с другими лекарственными средствами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (из-за повышенного риска развития рабдомиолиза, см. раздел «Особые указания»).

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

Оксалиплатин фармацевтически несовместим с 0,9 % раствором натрия хлорида и другими солевыми (щелочными) растворами или растворами, содержащими хлориды.

Особые указания

Препарат Оксалиплатин медак должен применяться только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт проведения цитотоксической химиотерапии.

При лечении оксалиплатином обязателен постоянный контроль развития возможных токсических эффектов.

Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Оксалиплатин

медиа следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек и печени.

Почечная недостаточность

В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек средней тяжести, рекомендовано перед применением препарата тщательно соотнести риск и пользу. У пациентов данной группы необходимо строго контролировать функцию почек и корректировать дозу оксалиплатина в соответствии с проявлениями токсичности.

Реакция гиперчувствительности

Особое наблюдение должно осуществляться за пациентами с аллергическими проявлениями в анамнезе на другие продукты, содержащие платину. В случае возникновения анафилактических проявлений следует немедленно прекратить инфузию и начать соответствующее симптоматическое лечение. Повторное назначение оксалиплатина таким пациентам противопоказано. Сообщалось о перекрестных реакциях, иногда смертельных, на все соединения платины.

В случае экстравазации оксалиплатина необходимо немедленно прекратить инфузию и начать обычное местное симптоматическое лечение.

Неврологические симптомы

Неврологическая токсичность оксалиплатина является дозолимитирующей. Неврологическую токсичность необходимо тщательно контролировать, особенно при совместном применении оксалиплатина с другими лекарственными средствами, обладающими специфическими нейротоксическими свойствами. Перед каждым введением и периодически после применения оксалиплатина следует проводить неврологическое обследование.

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.

Периферическая нейропатия

В случае возникновения неврологических симптомов (парестезии, дизестезии) рекомендуется скорректировать дозу оксалиплатина в зависимости от длительности и тяжести этих симптомов:

- Если симптомы длятся дольше семи дней и создают проблемы, последующую дозу оксалиплатина следует уменьшить с 85 до 65 мг/м² (при лечении метастатического рака) или 75 мг/м² (адьювантная терапия);
- Если парестезия **без функциональных нарушений** сохраняется до следующего цикла, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 до 65 мг/м² (при лечении метастатического рака) или 75 мг/м² (адьювантная терапия);
- Если парестезия **с функциональными нарушениями** сохраняется до следующего цикла, оксалиплатин необходимо отменить;
- Если указанные симптомы купируются после прекращения терапии оксалиплатином, может быть рассмотрен вопрос возобновления терапии.

Пациентов необходимо проинформировать о возможности устойчивого сохранения симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания лечения. Локализованные умеренные парестезии или парестезии, которые могут мешать функциональной деятельности, могут сохраняться до 3 лет после прекращения лечения по адьювантной схеме.

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ).

Случаи развития СЗОЛ были зарегистрированы у пациентов, получавших оксалиплатин в составе комбинированной химиотерапии.

СЗОЛ - редкое, обратимое, быстро развивающееся неврологическое нарушение, которое может включать судороги, повышение артериального давления, головную боль, спутанность сознания, слепоту и другие зрительные и неврологические расстройства. Подтверждение диагноза СЗОЛ проводится на основании томографического обследования головного мозга, предпочтительно методом МРТ (магнитно-резонансной томографии).

Тошнота, рвота, диарея, обезвоживание и гематологические нарушения

Желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся тошнотой и рвотой, требует проведения профилактического и/или терапевтического противорвотного лечения.

Тяжелые диарея и/или рвота могут вызывать развитие обезвоживания, паралитической кишечной непроходимости, обструкции кишечника, гипокалиемии, метаболического ацидоза, нарушений функции почек, особенно при применении комбинации оксалиплатина с фторурацилом.

Сообщалось о случаях ишемии кишечника, в том числе с летальным исходом, при лечении оксалиплатином. В случае кишечной ишемии лечение оксалиплатином следует прекратить и начать соответствующее лечение.

В случае проявления гематологической токсичности (число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) начало следующего курса терапии следует отложить до тех пор, пока гематологические показатели не восстановятся до приемлемого уровня. Перед началом терапии и перед каждым последующим курсом необходимо проведение полного анализа крови с дифференцировкой лейкоцитов. Подавление функции костного мозга вследствие терапии оксалиплатином может быть аддитивным по отношению к миелосупрессивному воздействию сопутствующей химиотерапии. Пациенты с тяжелой и стойкой миелосупрессией подвержены высокому риску инфекционных осложнений. Сообщалось о случаях сепсиса, нейтропенического сепсиса и септического шока, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших лечение оксалиплатином. В случае развития любого из этих явлений оксалиплатин необходимо отменить.

Пациенты должны быть исчерпывающе проинформированы о риске диареи/рвоты, мукозита/стоматита и нейтропении после применения оксалиплатина и фторурацила, для того чтобы они в случае этих явлений немедленно обратились к лечащему врачу для проведения соответствующего лечения.

В случае развития мукозита/стоматита в сочетании с нейтропенией или без нее следующее введение оксалиплатина следует отложить до купирования мукозита/стоматита до 1 степени тяжести или менее и/или до тех пор, пока количество нейтрофилов не восстановится до значения $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$.

При комбинации оксалиплатина с фторурацилом (с фолиниевой кислотой или без нее) следует проводить коррекцию дозы, обычно принятую в случаях проявлений токсичности, ассоциированной с фторурацилом.

При развитии диареи 4-й степени (по шкале ВОЗ), нейтропении 3-4-й степени (количество нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции, снижение абсолютного числа лейкоцитов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ с повышением температуры тела $> 38,3^\circ\text{C}$, или устойчивым повышением температуры тела $> 38^\circ\text{C}$ в течение более 1 часа) или тромбоцитопении 3-4-й степени (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) дозу оксалиплатина следует снизить с 85 до 65 мг/м² (лечение метастатического колоректального рака) или 75 мг/м² (адъювантная терапия), в дополнение к необходимому снижению дозы фторурацила.

В случае введения оксалиплатина внутривенно (не предусмотренный инструкцией по применению путь введения) возможно развитие перитонеального кровотечения.

Легочные расстройства

В случае возникновения таких респираторных симптомов как непродуктивный кашель, одышка, хрипы или рентгенологически подтвержденные легочные инфильтраты,

оксалиплатин следует отменить до тех пор, пока дальнейшие исследования легких не позволят исключить интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны крови

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является жизнеугрожающим побочным эффектом (частота его возникновения неизвестна). Оксалиплатин необходимо отменить при появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение концентрации гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение концентрации сывороточного билирубина, сывороточного креатинина, азота мочевины крови или активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа. Сообщалось о развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), включая летальные исходы, при лечении оксалиплатином. При развитии ДВС-синдрома необходимо прекратить терапию оксалиплатином и провести соответствующее лечение.

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT может увеличивать риск желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом. Интервал QT следует тщательно контролировать на регулярной основе до и после введения оксалиплатина.

У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT, например, при одновременном применении оксалиплатина с препаратами, удлиняющими интервал QT, при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомagneмия, оксалиплатин следует применять с осторожностью. В случае развития удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.

Рабдомиолиз

Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов, получавших лечение оксалиплатином, в том числе с летальными исходами. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение оксалиплатином должно быть прекращено. В случае подтверждения диагноза рабдомиолиза должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении с оксалиплатином лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза.

Язвы желудочно-кишечного тракта / язвенное кровотечение в желудочно-кишечном тракте, перфорация

Применение оксалиплатина может способствовать развитию язвы желудочно-кишечного тракта и ее потенциальных осложнений (таких как кровотечение желудочно-кишечного тракта и перфорация язвы), которые могут привести к летальному исходу. В случае язвы желудочно-кишечного тракта лечение оксалиплатином необходимо прекратить, должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

Со стороны печени

В случае отклонения от нормы результатов тестов функции печени или развития портальной гипертензии, не являющихся с очевидностью следствием метастазов в печени, следует учитывать возможность очень редко встречающегося медикаментозного поражения сосудов печени.

Фертильность

В ходе доклинических исследований была выявлена генотоксичность оксалиплатина. В связи с этим пациентам мужского пола, проходящих лечение оксалиплатином, рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка и использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания, а также

получить консультацию по консервации спермы до начала лечения, поскольку оксалиплатин может оказывать негативное влияние на фертильную функцию, которое может быть необратимым.

Женщинам необходимо воздерживаться от беременности во время лечения оксалиплатином и использовать надежные методы контрацепции во время лечения оксалиплатином и в течение 4 месяцев после его окончания.

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.

Неиспользованные остатки препарата и все материалы, использованные для приготовления раствора препарата и его введения, должны быть утилизированы в соответствии с принятыми в медицинском учреждении правилами использования цитотоксических препаратов и действующими правилами утилизации опасных отходов.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

Не изучалось. Однако, повышенный в результате применения оксалиплатина риск головокружения, тошноты, рвоты и других неврологических симптомов, влияющих на скорость и адекватность реакции, нарушения зрения, в особенности преходящая потеря зрения (обратимая после прекращения лечения) могут влиять на способность управлять автомобилем и использовать механизмы. В связи с этим пациенты должны быть предупреждены о потенциальном риске данных эффектов. При возникновении вышеперечисленных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

По 50 мг, 100 мг или 150 мг в бесцветном стеклянном флаконе, укупоренном пробкой из резины с алюминиевой обкаткой и полимерной защитной крышкой.

Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

4 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

медак ГмбХ,

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы, первичная упаковка:

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ

Ам Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Германия

(Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau, Germany)

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «КорФарма»

121087 Москва, ул. Баркляя, д.6, стр. 5, оф. 417

Тел. (495)-971-3291

Представитель производителя



М.А. Тимаков