ЛП-№(002431)-(РГ-RU) от 30.05.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(последовательность 0002)

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

# Оксалиплатин-Тева

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Оксалиплатин-Тева

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** оксалиплатин

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

В 1 мл препарата содержится: *действующее вещество* оксалиплатин 5 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 45 мг, вода для инъекций 1015 мг (до 1 мл).

**Описание:** прозрачный бесцветный или почти бесцветный с желтоватым оттенком раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; соединения платины.

**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

двух клинических исследованиях - качестве химиотерапии первой линии (исследование TREE) и химиотерапии второй линии (исследование ECOG).

***Фармакокинетика***

Абсорбция и распределение

*In vivo* оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме крови уже к концу его 2-х часового введения. 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 связанного оксалиплатина приближается к периоду полужизни эритроцитов и сывороточного альбумина. После введения в дозе 85 мг/м$^2$ каждые две недели или 130 мг/м$^2$ 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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

Почечная недостаточность

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**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С 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 к другим производным платины.
- Миелосупрессия (число нейтрофилов $<2\times10^{-9}$/л и/или тромбоцитов $<100\times10^{-9}$/л) до начала первого курса лечения.
- Периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса 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). При одновременном применении с препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза.

**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

будет приводить к гибели плода и/или оказывать тератогенное действие, и поэтому при беременности применение препарата Оксалиплатин-Тева противопоказано.

***Фертильность***

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 Оксалиплатин-Тева следует прекратить грудное вскармливание. Применение оксалиплатина в период грудного вскармливания противопоказано.

**Способ применения и режим дозирования**

Оксалиплатин применяется только у взрослых.

***Режим дозирования***

*Адъювантная терапия рака ободочной кишки:* внутривенно по 85 мг/м$^2$ 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$^2$ 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом (до прогрессии заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

*Метастатический колоректальный рак:* внутривенно по 85 мг/м$^2$ 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом (до прогрессии 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$^2$ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 часов 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 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 > $1,5\times10^{-9}$/л и тромбоцитов > $75\times10^{-9}$/л.

***Рекомендации по коррекции режима дозирования оксалиплатина***

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов < $1,5\times10^{-9}$/л и/или тромбоцитов < $75\times10^{-9}$/л) 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 ≥ $1,5\times10^{-9}$/л и/или тромбоцитов ≥ $75\times10^{-9}$/л). 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 < $1\times10^{-9}$/л), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов < $1\times10^{-9}$/л] с однократным повышением температуры тела >38,3 ºС или устойчивым повышением температуры тела >38 ºС в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов <

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

$50 \times 10^{-9}$/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 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 нарушением функции почек*

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкой и средней степени нарушениями функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м$^2$.

Применение оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано.

*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 Оксалиплатин-Тева нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий. Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Оксалиплатин-Тева 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 часов при температуре от +2 до +8 °С.

С микробиологической точки зрения препарат следует использовать незамедлительно.

Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению. Вводить пациенту можно только прозрачный раствор.

Препарат нельзя вводить неразбавленным.

Неиспользованный раствор препарата должен быть уничтожен.

В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено.

**Побочное действие**

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом 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 в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом, чем при применении только фторурацила/кальция фолината.

Частота развития нежелательных 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); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

***Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом***

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела; часто - гиперкреатининемия, снижение массы тела.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Инфекции и инвазии:* очень часто - инфекции; часто - инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы); нечасто - сепсис (включая летальные исходы), ринит.

*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/м$^2$ каждые 2 недели) в комбинации с фторурацил +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией оксалиплатином в дозе 130 мг/м$^2$ 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 < $50\times10^{-9}$/л) возникали с одинаковой частотой (< 5 % пациентов, когда оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом). Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов < $1\times10^{-9}$/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 - иммуно-аллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см. раздел «Особые указания»).

*Желудочно-кишечные нарушения:* очень часто - тошнота, рвота, диарея, запор (с тяжелой 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 оксалиплатина и фторурацила), стоматит или 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, вызванный *Clostridium difficile,* панкреатит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*: очень редко - синдром печеночной синусоидальной обструкции, также известный под названием «веноокклюзионная болезнь печени» или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 оксалиплатина 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, непроизвольные 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы приблизительно 800 мг/м$^2$ (например, 10 циклов) составляет ≤ 15%. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения.

- *дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений)*
- *головная боль*

Часто: головокружение, менингизм, неврит моторных нервов.

Редко: дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел «Особые указания»).

*Психические нарушения:* часто - депрессия, бессонница; нечасто - нервозность.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 (включая легочную эмболию), повышение артериального давления.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания; 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, шелушение кожи (ладонно-подошвенный синдром), повышенная потливость, изменения со стороны ногтей, сыпь.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто – конъюнктивит, нарушения 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 лабиринта:* нечасто - ототоксичность; редко - глухота.

*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, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке 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).

*Общие нарушения и реакции 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 введение препарата происходит через периферическую вену.

*Нарушения метаболизма и питания:* очень часто - анорексия, гипергликемия, гипернатриемия; часто - гипокальциемия.

***Пострегистрационный опыт***

*Инфекции и инвазии:* частота неизвестна - септический шок (включая летальные исходы).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* частота неизвестна - гемолитико-уремический синдром, аутоиммунная панцитопения, вторичная лейкемия, панцитопения.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0062)

*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, острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда, коронарный артериоспазм и остановку сердца (см. раздел «Особые указания»), сердечные аритмии, включая брадиаритмию, тахикардию и фибрилляцию предсердий (см. раздел «Особые указания»).

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частота неизвестна – ларингоспазм, пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы.

*Желудочно-кишечные нарушения:* 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»), эзофагит.

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

*Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна – отсроченная реакция гиперчувствительности.

*Нарушения со стороны сосудов:* частота неизвестна – гиперчувствительный васкулит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* частота неизвестна – портальная гипертензия.

*Травмы, интоксикации и осложнения процедур:* частота неизвестна – падения и связанные с падением травмы.

***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 и артериальную гипертензию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 нежелательных реакций.

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

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (из-за повышенного риска развития рабдомиолиза, см. раздел «Особые указания»).

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

У пациентов, получающих оксалиплатин в дозе 85 мг/м$^2$ непосредственно перед введением фторурацила, не наблюдалось изменений в концентрациях фторурацила в крови.

**Особые указания**

Оксалиплатин 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(раз в неделю), а также перед каждым введением препарата следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек и печени.

В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности применения оксалиплатина 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.

При применении оксалиплатина аллергические реакции могут возникать во время любого цикла. В случае развития подобных анафилактических реакций на препарат, его инфузия должна быть немедленно прекращена и следует сразу же начать соответствующую симптоматическую терапию. В этом случае повторное введение оксалиплатина 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 адъювантного 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 оксалиплатина.

При появлении не поддающихся другому объяснению симптомов со стороны дыхательной системы (сухой кашель, одышка, хрипы или выявление инфильтрации легких при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 лекарственных препаратов. С тяжелой 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 оксалиплатина 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 оксалиплатина 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 «Нежелательные реакции»).

Диагноз синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

При лечении оксалиплатином сообщалось о развитии таких побочных эффектов как: сепсис, нейтропенический сепсис или септический шок (включая летальные исходы) (см. раздел «Нежелательные реакции»). Применение препарата следует прекратить в случае развития любого из перечисленных состояний. При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, включая летальные исходы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 применения 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 «Нежелательные реакции»), 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 следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.

При применении оксалиплатина отмечалось развитие острого коронарного синдрома (включая инфаркт миокарда, коронарный артериоспазм и остановку сердца) и сердечных аритмий (включая брадиаритмию, тахикардию и фибрилляцию предсердий). В случае развития острого коронарного синдрома или сердечных аритмий может потребоваться перерыв или прекращение лечения с помощью препарата Оксалиплатин-Тева на основе индивидуальной оценки соотношения предполагаемой пользы и возможного риска для пациента. Боль в груди или учащенное сердцебиение могут быть симптомами сердечного приступа. В случае возникновения подобных симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью для проведения обследования и получения соответствующего лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При применении оксалиплатина отмечалось развитие рабдомиолиза, включая летальные исходы. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение препаратом должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с оксалиплатином лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы «Нежелательные реакции», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

При применении оксалиплатина 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 необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

Препарат нельзя вводить внутрибрюшинно, так как при таком введении может развиться 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 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 каловыми и рвотными массами.

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

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

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

*Утилизация*

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Не изучалось. Однако применение оксалиплатина увеличивает риск возникновения головокружения, тошноты, рвоты и других неврологических симптомов, влияющих на скорость и адекватность реакции, которые могут оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

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, 20 мл и 40 мл препарата в стеклянные флаконы типа I (Ph.Eur.) с крышкой из резины бромбутиловой, с алюминиевым колпачком, снабженным защитной крышкой из цветного полипропилена. Флакон обтянут прозрачной пленкой из ПВХ или ОПС. 1 флакон

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке картонной, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Фармахеми Б.В.,

Свенсвег 5, 2031 ГА Харлем, Нидерланды

**Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

**Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru