ЛП-№(002431)-(РГ-RU) от 30.05.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оксалиплатин-Тева, 5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

Каждый мл концентрата содержит 5 мг оксалиплатина.

Каждый флакон 10 мл содержит 50 мг оксалиплатина.

Каждый флакон 20 мл содержит 100 мг оксалиплатина.

Каждый флакон 40 мл содержит 200 мг оксалиплатина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный или почти бесцветный с желтоватым оттенком раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Оксалиплатин-Тева показан к применению у взрослых.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Оксалиплатин-Тева должен применяться только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Рекомендации по коррекции режима введения 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 $\geq 1{,}5\times10^{-9}$/л и/или тромбоцитов $\geq 75\times10^{-9}$/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 $< 50\times10^{-9}$/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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Особые группы пациентов

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 нарушением 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Оксалиплатин-Тева у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно, инфузионно.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

При комбинации с фторурацилом инфузия оксалиплатина 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.

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить (см. раздел 4.4).

Гипергидратация при применении оксалиплатина не требуется.

Повторное введение оксалиплатина проводят только если количество нейтрофилов > $1,5 \times 10^{-9}$/л и тромбоцитов > 75×10^{-9}/л.

Препарат Оксалиплатин-Тева нельзя вводить внутрибрюшинно, так как при таком введении может развиться кровотечение в брюшную полость.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к оксалиплатину или другим производным платины, а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Миелосупрессия (число нейтрофилов $<2 \times 10^{-9}$/л и/или тромбоцитов $<100 \times 10^{-9}$/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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен. Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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.

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 4.2.

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 рентгенологическом исследовании) лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения с помощью дополнительных исследований наличия интерстициального поражения легких.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 4.8).

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 4.8). 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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 4.8), 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.

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 4.5, 4.8).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препаратом необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

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

4.5. 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.

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 4.4).

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (из-за повышенного риска развития рабдомиолиза, см. раздел 4.4).

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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, и поэтому при беременности применение препарата Оксалиплатин-Тева противопоказано.

Лактация

Выделение оксалиплатина в грудное молоко не изучалось. Во время лечения препаратом Оксалиплатин-Тева следует прекратить грудное вскармливание. Применение оксалиплатина в период грудного вскармливания противопоказано.

Контрацепция у мужчин и женщин

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.7. 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)):

очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥ 1/1000, но <1/100); редко (≥ 1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»). В каждой частотной группе НР расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 1. НР в исследованиях, посвященных изучению применения оксалиплатина в составе комбинированной терапии с фторурацилом/кальция фолинатом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела
	Часто	Гиперкреатининемия, снижение массы тела
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции
	Часто	Инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы), ринит
	Нечасто	Сепсис (включая летальные исходы)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия*, нейтропения*, тромбоцитопения, лейкопения*, лимфопения*
	Часто	Фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень)
	Редко	Иммуно-аллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см. раздел 4.4)
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 «вено-окклюзионная болезнь печени» или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут быть портальная гипертензия и/или повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Острые нейросенсорные проявления*, дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная нейропатия*, 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 4.4)
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 4.4)
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
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Анорексия, гипергликемия, гипернатриемия
	Часто	Гипокальциемия

*См. «Описание отдельных нежелательных реакций».

Таблица 2. НР в исследованиях, посвященных изучению применения оксалиплатина (пострегистрационный опыт).

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
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
Желудочно-кишечные нарушения	Частота неизвестна	Ишемия кишечника (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4), язва двенадцатиперстной кишки и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4), эзофагит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Портальная гипертензия
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна	Судороги, цереброваскулярные нарушения ишемического и геморрагического типа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	Ларингоспазм, пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Гиперчувствительный васкулит
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Отсроченная реакция гиперчувствительности
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 4.4), сердечные аритмии, включая брадиаритмию, тахикардию и фибрилляцию предсердий (см. раздел 4.4)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Частота неизвестна	Падения и связанные с падением травмы

Описание отдельных нежелательных реакций

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 < 50×10^{-9}/л) возникали с одинаковой частотой (< 5 % пациентов, когда оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом). Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов < 1×10^{-9}/л) возникала с большей частотой при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией оксалиплатином (40% по сравнению с < 3% пациентов).

Острые нейросенсорные проявления

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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). 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 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. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел 4.2). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы 850 мг/м^2 (10 циклов) составляет около 10%, для кумулятивной дозы 1020 мг/м^2 (12 циклов) – около 20 %. В большинстве

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются или полностью исчезают после прекращения лечения. При адъювантном лечении рака ободочной 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%).

Экстравазация

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.

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.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01XA03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

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.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Неоткрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

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 должен быть уничтожен.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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.

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.

Не разводить раствором натрия хлорида 0,9 % 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 раствора декстрозы 5 % для получения концентрации не менее 0,2 мг/мл.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2023 № 9757
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

115054, Москва, ул. Валовая, 35
Тел.: +7 (495) 644 22 34
Факс: +7 (495) 644 22 35
info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Оксалиплатин-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.