

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

Каждый флакон концентрата 10 мл содержит 50 мг оксалиплатина.

Каждый флакон концентрата 20 мл содержит 100 мг оксалиплатина.

Каждый флакон концентрата 30 мл содержит 150 мг оксалиплатина.

Каждый флакон концентрата 40 мл содержит 200 мг оксалиплатина.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 5 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-РОНЦ показан к применению у взрослых для лечения:

- адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли в комбинации с фторурацилом/ кальция фолинатом;
- метастатический 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

Введение оксалиплатина следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.

Постоянный контроль за возможными токсическими эффектами при лечении оксалиплатином обязателен.

Режим дозирования

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

Лечение метастатического колоректального рака: по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом (до прогрессирования заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

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

Повторное введение Оксалиплатина-РОНЦ производят только при количестве нейтрофилов более 1500/мкл и/или тромбоцитов более 75000/мкл.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина

При гематологических нарушениях (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <75000/мкл) проведение следующего курса откладывают до восстановления лабораторных показателей.

При развитии диареи 4-й степени токсичности, нейтропении 3–4-й степени (количество нейтрофилов <1000/мкл), фебрильной нейтропении, тромбоцитопении 3–4-й степени (количество тромбоцитов <50000/мкл) доза Оксалиплатина-РОНЦ при последующих введениях должна быть снижена на 25 % в дополнение к соответствующему снижению дозы фторурацила в случае их комбинированного применения. Больным, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию Оксалиплатин-РОНЦ следует проводить в течение 6 ч.

При появлении неврологических симптомов продолжительностью более чем 7 дней или при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до следующего цикла, последующая доза Оксалиплатина-РОНЦ должна быть снижена на 25 %. При парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, Оксалиплатин-РОНЦ должен быть отменен; при уменьшении выраженности симптомов

нейротоксичности после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

При развитии стоматита и/или мукозитов 2-й и более степени токсичности, лечение Оксалиплатин-РОНЦ должно быть приостановлено до их купирования или снижения проявлений токсичности до 1-й степени.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой или умеренной степенью нарушения функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м². У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м².

Пациенты с нарушением функции печени.

Изменение режима дозирования у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Дети

Безопасность и эффективность Оксалиплатин-РОНЦ у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Оксалиплатин-РОНЦ противопоказан у детей до 18 лет (См. раздел 4.3).

Способ применения

Оксалиплатин-РОНЦ назначают только взрослым в виде внутривенной инфузии в течение 2–6 ч. Гипергидратация при применении оксалиплатина не требуется.

Если оксалиплатин применяется в комбинации с фторурацилом, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.

В случае экстравазации введение должно быть немедленно прекращено.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий приведены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к оксалиплатину и другим платиносодержащим соединениям или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- миелосупрессия (число нейтрофилов <2000/мкл и/или тромбоцитов <100000/мкл) до начала первого курса лечения;

- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

С осторожностью назначают препарат:

- у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- у пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT или у пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT;
- при одновременном применении с препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза.

Особые указания

- Регулярно (1 раз в неделю), а также перед каждым введением оксалиплатина следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек и печени.
- Перед началом каждого цикла терапии оксалиплатином следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности.
- Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локальные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания лечения.
- Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 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 респираторных симптомов (сухой кашель, диспноэ, хрипы или выявление легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании), лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита.
- Такие симптомы как дегидратация, паралитический илеус, непроходимость кишечника, гипокалиемия, метаболический ацидоз и почечная недостаточность могут быть обусловлены выраженной диареей или рвотой, особенно при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом.

- В случае реакции на оксалиплатин, подобной анафилактической, инфузию следует немедленно прервать и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Дальнейшее применение оксалиплатина в случае развития аллергических реакций противопоказано.
- В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение. Оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену.
- При использовании оксалиплатина должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для работы с цитотоксическими препаратами. При попадании оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно и тщательно промыть водой.
- В случае попадания препарата в глаза их необходимо немедленно промыть большим количеством воды или раствора хлорида натрия.
- В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу.
- В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности применения препарата у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек, рекомендовано перед применением препарата тщательно соотнести риск и пользу. Необходимо строго контролировать функцию почек, и первоначальная доза оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек должна составлять 65 мг/м².
- 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.
- 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.
- 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. Диагноз синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.
- При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития синдрома 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 концентрации 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 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, 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 оксалиплатин следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.
- 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 оксалиплатином должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.
- 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 оксалиплатином необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.
- При применении оксалиплатина сообщалось о случаях сепсиса, нейтропенического сепсиса, септического шока.
- Препарат нельзя вводить внутрибрюшинно, так как при введении может развиваться кровотечение в брюшную полость.

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, галисетроном, паклитакселом и вальпроевой кислотой не наблюдалось.

У пациентов, получавших оксалиплатин в дозе 85 мг/м² непосредственно перед введением фторурацила, изменений в концентрациях фторурацила в крови не наблюдалось.

Не следует смешивать раствор препарата с другими лекарственными средствами в одной капельнице или инфузионной системе.

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

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

Оксалиплатин фармацевтически не совместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими хлориды, а также щелочными растворами.

Совместное применение с доцетакселом может увеличивать риск развития периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом или старше 60 лет.

Совместное применение с капецитабином может увеличивать риск развития иммуносупрессии и миелотоксичности.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Оксалиплатин противопоказан к применению при беременности.

Лактация

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Необходимо применять надежные методы контрацепции во время лечения и после его прекращения в течение 4 месяцев для женщин детородного возраста и в течение 6 месяцев для мужчин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая, что при применении оксалиплатина у больных могут развиваться тошнота, рвота, головокружение и другие неврологические симптомы,

влияющие на общее состояние, от вождения автомобиля и работы с другими механизмами на этот период лечения рекомендуется воздержаться.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии	<i>Очень часто</i> – инфекции. <i>Часто</i> – инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы). <i>Нечасто</i> – сепсис (включая летальные исходы). <i>Частота неизвестна</i> - септический шок (включая летальные исходы).
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>Очень часто</i> - анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения. <i>Часто</i> - фебрильная нейтропения (включая 3–4 степень). <i>Редко</i> – иммунно-аллергические гемолитическая анемия и тромбоцитопения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (включая летальные исходы). <i>Частота неизвестна</i> - гемолитико-уремический синдром.
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Очень часто</i> - аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит. <i>Часто</i> – анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в области грудной клетки и анафилактический шок.
Нарушения метаболизма и питания	<i>Очень часто</i> – анорексия, гипернатриемия, гипергликемия. <i>Часто</i> - гипокальциемия.
Психические нарушения	<i>Часто</i> - депрессия, бессонница. <i>Нечасто</i> - повышенная нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Очень часто</i> - острые нейросенсорные проявления, дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений), головная боль.

Нейросенсорные проявления обычно возникают в конце 2-часовой инфузии препарата 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 под воздействием низких температур или холодных предметов. Они выражаются в проявлении преходящей парестезии, дизестезии или гипестезии. Острый синдромом гортанно-глоточной дизестезии возникает у 1-2 % пациентов и проявляется субъективным чувством дисфагии или одышки/ощущения удушья без каких-либо объективных признаков дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии), или же ларингоспазма или бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания). Иногда встречаются другие симптомы, такие как нарушения функции черепных нервов, птоз, диплопия (двоение в глазах), афония, дисфония, охриплость голоса, описываемый как паралич голосовых связок; нарушение чувствительности языка или дизестезия, иногда описываемая как афазия; невралгия тройничного нерва, лицевые боли, боли в глазах, снижение остроты зрения, сужение полей зрения. Также наблюдались следующие симптомы: спазм жевательных мышц, мышечные спазмы, непроизвольные мышечные сокращения, мышечные подергивания, миоклонус; нарушения походки, атаксия, нарушения равновесия; чувство сдавления / ощущение давления / дискомфорт / боль в глотке или грудной клетке.

Дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная нейропатия. Неврологическая токсичность является дозолимитирующим фактором. Она проявляется в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85 %-95 % пациентов). Длительность этих симптомов, которые обычно

	купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы оксалиплатина. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел 4.2 Режим дозирования и способ применения). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений при кумулятивной дозе приблизительно 800 мг/м² (например, 10 циклов) составляет $\leq 15\%$. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения. <i>Часто</i> - головокружение, менингизм. <i>Редко</i> - дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении). <i>Частота неизвестна</i> – судороги.
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Редко</i> – переходящее снижение остроты зрения, сужение полей зрения, неврит зрительного нерва, переходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	<i>Нечасто</i> – ототоксичность. <i>Редко</i> – глухота.
Нарушения со стороны сердца	<i>Частота неизвестна</i> - 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 спазм и остановку сердца.
Нарушения со стороны сосудов	<i>Очень часто</i> - носовое кровотечение. <i>Часто</i> - тромбофлебит/тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия (в том числе легочных артерий), повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Очень часто</i> - кашель, одышка. <i>Часто</i> – икота, легочная эмболия. <i>Редко</i> – острое интерстициальное поражение легких (включая летальные исходы), фиброз легких (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении). <i>Частота неизвестна</i> - ларингоспазм.
Желудочно-кишечные нарушения	<i>Очень часто</i> – тошнота, рвота, диарея, запор, воспаление слизистых оболочек (стоматит/мукозит), боли в области живота. С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокalemии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника, нарушений функции почек, особенно при применении оксалиплатина и фторурацила. <i>Часто</i> – диспепсия, гастро-эзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки. <i>Редко</i> – колит, включая случаи псевдомембранозного колита, вызываемого <i>Clostridium difficile</i>, панкреатит. <i>Частота неизвестна</i> – ишемия кишечника (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении), язва двенадцатиперстной кишки и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении); эзофагит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Очень редко</i> – синусоидальная обструкция портального кровотока (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.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Очень часто</i> – поражения кожи. <i>Часто</i> – алопеция (менее чем у 5 % пациентов при монотерапии), ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритематозная сыпь, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<i>Очень часто</i> - боль в спине. В случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза. <i>Часто</i> - артралгия, боль в костях. <i>Частота неизвестна</i> – рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Часто</i> - гематурия, дизурия. <i>Очень редко</i> – острый тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>Очень часто</i> - 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, включая боль, гиперемию, отек и тромбоз. Экстравазация препарата может приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть резко выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз.
Лабораторные и инструментальные данные	<i>Очень часто</i> - повышение активности щелочной фосфатазы, активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела. <i>Часто</i> - гиперкреатининемия, снижение массы тела.
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	<i>Частота неизвестна</i> - падения и связанные с падением травмы.

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

В дополнение к нежелательным реакциям, ожидаемым в результате применения режима FOLFOX, нежелательные реакции при комбинации FOLFOX с бевацизумабом включали кровотечения, протеинурию, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальную гипертензию. Для более подробной информации, касающейся безопасности применения бевацизумаба, см. соответствующую инструкцию по применению этого препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

npr@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы: можно ожидать более выраженного проявления побочных эффектов.

Лечение: рекомендуется тщательное наблюдение за гематологическими показателями, проведение симптоматической терапии. Специфического антидота нет.

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 наблюдалось синергическое цитотоксическое действие.

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные, водные производные оксалиплатина взаимодействуют с ДНК путем образования меж- и внутротяжевых мостиков и подавляют синтез ДНК, что обуславливает цитотоксичность и противоопухолевый эффект.

Дети

Безопасность и эффективность у детей не установлены.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

Платина связывается с альбумином плазмы и выводится в основном через почки в течение первых 48 часов. К 5 дню около 54 % всей дозы обнаруживается в моче и менее 3 % - в кале.

Биотрансформация

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме крови к концу 2 ч после введения в дозе 85 мг/м², при этом 15 % введенной платины находится в крови, а остальные 85 % быстро распределяются по тканям или выводятся почками.

Элиминация

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

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

Не следует смешивать раствор препарата с другими лекарственными средствами в одной капельнице или инфузионной системе.

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

Оксалиплатин фармацевтически несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими хлориды, а также щелочными растворами.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл, 20 мл, 30 мл или 40 мл во флаконе бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренном пробкой из резиновой смеси под обкатку алюминиевым колпачком комбинированным с пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом с инструкцией по применению в картонную пачку.

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

Введение оксалиплатина следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. При использовании оксалиплатина должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для работы с цитотоксическими препаратами. При попадании оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно и тщательно промыть водой.

В случае попадания препарата в глаза их необходимо немедленно промыть большим количеством воды или раствора хлорида натрия.

В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу

Правила приготовления и введения раствора для внутривенных инфузий

При приготовлении и при введении Оксалиплатина-РОНЦ нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащее алюминий.

Для приготовления инфузионного раствора оксалиплатин разбавляют 250–500 мл 5 % раствора декстрозы. Концентрация полученного раствора оксалиплатина должна составлять не менее 0,2 мг/мл.

Для приготовления раствора препарата должны применяться только рекомендованные растворители.

Не использовать для растворения препарата или разведения раствора препарата (для приготовления инфузионного раствора) 0,9 % раствор натрия хлорида и другие солевые (щелочные) растворы.

Нельзя применять препарат неразбавленным.

Раствор препарата рекомендуется ввести сразу же после приготовления.

Не смешивать в одной емкости и не назначать одновременно в одной инфузионной системе с другими препаратами, щелочными растворами или растворами, содержащими хлориды.

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

Препарат предназначен только для однократного применения.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России,
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал
"Научпрофи" ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава
России

тел./факс: (499) 324-14-34

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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