

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оксалиплатин-ДЕКО, 50 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Оксалиплатин-ДЕКО, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Оксалиплатин-ДЕКО, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Оксалиплатин-ДЕКО, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

Оксалиплатин-ДЕКО, 50 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 50 мг оксалиплатина.

Каждый мл концентрата после первоначального растворения 10 мл растворителя содержит 5 мг оксалиплатина.

Оксалиплатин-ДЕКО, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 100 мг оксалиплатина.

Каждый мл концентрата после первоначального растворения 20 мл растворителя содержит 5 мг оксалиплатина.

Оксалиплатин-ДЕКО, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 150 мг оксалиплатина.

Каждый мл концентрата после первоначального растворения 30 мл растворителя содержит 5 мг оксалиплатина.

Оксалиплатин-ДЕКО, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 200 мг оксалиплатина.

Каждый мл концентрата после первоначального растворения 40 мл растворителя содержит 5 мг оксалиплатина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.
Пористая масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Оксалиплатин-ДЕКО показан к применению у взрослых:

- 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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Оксалиплатин 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/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в течение 12 циклов (6 мес).

Лечение диссеминированного колоректального рака

внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом (до прогрессирования заболевания или развития явлений непереносимой токсичности).

Метастатический колоректальный рак

внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом (до прогрессирования заболевания или развития явлений непереносимой токсичности).

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

При применении данной комбинации инфузия оксалиплатина всегда должна проводиться после введения бевацизумаба, но предшествовать введению фторурацила.

Лечение рака яичников

внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в качестве 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 индивидуальной переносимости препарата.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов < 1500/мкл и/или тромбоцитов < 75000/мкл) после цикла химиотерапии или до начала лечения (до первого цикла лечения) проведение следующего цикла или первого цикла откладывают до восстановления количества форменных элементов крови до приемлемых значений (до количества нейтрофилов $\geq$ 1500/мкл и/или тромбоцитов $\geq$ 75000/мкл). 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 < 1000/мкл), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов < 1000/мкл] с однократным повышением температуры тела > 38,3 °С или устойчивым повышением температуры тела > 38 °С в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов < 50000/мкл) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей и доза препарата 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 пациентов 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 легкими и средней степени нарушениями функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м².

Применение оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано.

Пациенты с нарушениями функции печени

Изменение 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. Коррекция режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

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.

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

Внутривенная инфузия препарата проводится через инфузионную систему в периферические вены или через центральный венозный катетер одновременно с внутривенной инфузией кальция фолината в 5 % растворе декстрозы в течение 2-6 часов с помощью Y-образной системы для внутривенного введения, подсоединенной непосредственно перед местом введения. Эти два препарата нельзя смешивать в одной инфузионной ёмкости. 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 ёмкости 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 $> 1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $> 75000/\text{мкл}$.

Оксалиплатин нельзя вводить внутривенно, так как при таком введении может развиваться кровотечение в брюшную полость.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к оксалиплатину или другим производным платины или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Миелосупрессия (число нейтрофилов менее $2000/\text{мкл}$ и/или тромбоцитов менее $100000/\text{мкл}$) 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.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

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) (см. раздел 4.5.).

При одновременном применении с препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. раздел 4.5.).

Особые указания

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Регулярно (1 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 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.

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой, может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных средств. С тяжелыми 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, нарушение 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. В случае развития данного состояния следует прекратить применение препарата 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 в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение 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) оксалиплатин 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 спазм 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 на основе индивидуальной оценки соотношения предполагаемой пользы и возможного риска для пациентов. 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 препаратом оксалиплатин необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

Препарат оксалиплатин нельзя вводить внутривенно, так как при таком введении может развиваться кровотечение в брюшную полость.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы 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 средствами, удлиняющими интервал QT (из-за риска развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»). В случае комбинации с такими лекарственными средствами необходимо тщательно контролировать интервал QT при проведении ЭКГ (см. раздел 4.4.).

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

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.

Беременность

В настоящее время отсутствует информация по безопасности применения оксалиплатина у беременных женщин. На основании результатов доклинических исследований, предполагается, что препарат 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-ДЕКО противопоказано.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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 фолином 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 фолином, чем при применении только фторурацила/кальция фолината.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлен профиль безопасности терапии оксалиплатином в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом, основанный на данных клинических исследований и пострегистрационного опыта применения (нежелательные реакции со знаком «*»).

Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градацией: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, но $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, но $<1/100$), редко ($>1/10000$, но $<1/1000$) и очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (на основе имеющихся данных оценить невозможно).

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	
<i>Инфекции и инвазии</i>	<u>Очень часто:</u>	инфекции
	<u>Часто:</u>	инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы), ринит
	<u>Нечасто:</u>	сепсис (включая летальные исходы)
	<u>Частота неизвестна:</u>	септический шок (включая летальные исходы)*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	<u>Очень часто:</u>	анемия ¹ , нейтропения ¹ , тромбоцитопения ¹ , лейкопения ¹ , лимфопения ¹
	<u>Часто:</u>	фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень)
	<u>Редко:</u>	иммуноаллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см. раздел 4.4.)
	<u>Частота неизвестна:</u>	гемолитико-уремический синдром*, аутоиммунная панцитопения*, панцитопения*, вторичная лейкемия*

<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<u>Очень часто:</u>	аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит
	<u>Часто:</u>	анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке и анафилактический шок
	<u>Частота неизвестна:</u>	отсроченная реакция гиперчувствительности*
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	<u>Очень часто:</u>	анорексия, гипергликемия, гипернатриемия, гиперкалиемия ⁴
	<u>Часто:</u>	гипокальциемия, дегидратация ⁴
	<u>Нечасто:</u>	метаболический ацидоз ⁴
<i>Психические нарушения</i>	<u>Часто:</u>	депрессия, бессонница
	<u>Нечасто:</u>	нервозность
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	<u>Очень часто:</u>	острые нейросенсорные проявления ² , дизестезия или парестезия конечностей ³ , дизестезия ³ , периферическая сенсорная нейропатия ³ , дисгевзия, головная боль
	<u>Часто:</u>	головокружение, менингизм, неврит моторных нервов
	<u>Редко:</u>	дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.4.)
	<u>Частота неизвестна:</u>	судороги*; цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа*

<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	<u>Часто:</u>	конъюнктивит, нарушение зрения
	<u>Редко:</u>	преходящее снижение остроты зрения, сужение полей зрения, неврит зрительного нерва, проходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	<u>Нечасто:</u>	ототоксичность
	<u>Редко:</u>	глухота
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	<u>Частота неизвестна:</u>	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 (см. раздел 4.4.)*; сердечные аритмии, включая брадиаритмию, тахикардию и фибрилляцию предсердий (см. раздел 4.4.)*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	<u>Очень часто:</u>	носовое кровотечение
	<u>Часто:</u>	«приливы», тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия (включая легочную эмболию), повышение артериального давления
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	<u>Очень часто:</u>	одышка, кашель
	<u>Часто:</u>	икота, легочная эмболия
	<u>Редко:</u>	острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом, легочный фиброз (см. раздел 4.4.)

	<u>Частота неизвестна:</u> ларингоспазм*, пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы*
Желудочно-кишечные нарушения	<u>Очень часто:</u> тошнота ⁴ , рвота ⁴ , диарея ⁴ , запор ⁴ , стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек), боли в животе
	<u>Часто:</u> диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки
	<u>Нечасто:</u> кишечная непроходимость ⁴ , обструкция кишечника ⁴
	<u>Редко:</u> колит, включая псевдомембранозный колит, вызываемый <i>Clostridium difficile</i> , панкреатит
	<u>Частота неизвестна:</u> ишемия кишечника, включая летальные исходы (см. раздел 4.4.)*; эзофагит*; язва двенадцатиперстной кишки и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы, включая летальные исходы (см. раздел 4.4.)*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<u>Очень редко:</u> синдром печеночной синусоидальной обструкции (вено-окклюзионная болезнь печени) ⁵
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Очень часто:</u> поражение кожи
	<u>Часто:</u> алопеция, эритематозная сыпь, сыпь, шелушение кожи (ладонно-подошвенный синдром), повышенная потливость, изменения со стороны ногтей
	<u>Частота неизвестна:</u> гиперчувствительный васкулит*

<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	<u>Очень часто</u>	боль в спине ⁶
	<u>Часто:</u>	артралгия, боль в костях
	<u>Частота неизвестна:</u>	рабдомиолиз, включая летальные исходы (см. раздел 4.4.)*
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	<u>Часто:</u>	гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания
	<u>Очень редко:</u>	острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	<u>Очень часто:</u>	повышенная утомляемость ⁷ , лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без неё), или, возможно, вследствие иммунологических механизмов ⁷ , астения ⁷ , реакции в месте введения ⁷
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	<u>Очень часто:</u>	повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела
	<u>Часто:</u>	гиперкреатининемия, снижение массы тела
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	<u>Часто:</u>	падения и связанные с падением травмы*

¹ Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении оксалиплатином (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией оксалиплатином в дозе 130 мг/м² 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 <50×10⁹/л) возникали с одинаковой частотой (<5 % пациентов, когда оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом). Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов <1×10⁹/л) возникала с большей частотой

при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией оксалиплатином (40 % по сравнению с <3 % пациентов).

- ² Эти симптомы обычно возникают в конце 2-х 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, нарушение равновесия; чувство сдавления/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке.

- ³ 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. «Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы 850 мг/м² (10 циклов) составляет около 10 %, для кумулятивной дозы 1020 мг/м² (12 циклов) – около 20 %. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются или полностью исчезают после прекращения лечения. При адъювантном лечении рака 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 %).

- 4 С тяжелыми 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.
- 5 Синдром печеночной синусоидальной обструкции 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.
- 6 В случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, так как имелись редкие сообщения о его развитии.
- 7 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 препарат вводится через периферическую вену (см. раздел 4.4.).

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, 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 систему сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки можно ожидать более выраженного проявления побочных эффектов.

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 комплексную связь с 1,2-диаминоциклогексаном и оксалатной группой.

Оксалиплатин проявляет широкий спектр цитотоксического действия. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину. Действие проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. При применении в комбинации с фторурацилом наблюдается синергизм цитотоксического действия. 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 фолином и бевацизумабом)

Эффективность оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолином (FOLFOX) и бевацизумабом при метастатическом колоректальном раке была оценена в двух клинических исследованиях, в 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 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/м² каждые две недели или 130 мг/м² каждые три недели аккумуляции в ультрафильтрате плазмы не наблюдалось, устойчивая концентрация в этой матрице достигалась в течение первого цикла. Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность, как правило, низкая.

Биотрансформация

Оксалиплатин подвергается обширной биотрансформации, и в ультрафильтрате плазмы в конце 2-часовой инфузии неизменный препарат не определяется. В более поздние моменты времени в системном кровотоке обнаруживаются несколько цитотоксичных продуктов

биотрансформации платины, включая моноклор-, 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.

6.2. Несовместимость

Препарат Оксалиплатин-ДЕКО и кальция фолинат нельзя смешивать в одной инфузионной емкости.

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

Препарат Оксалиплатин-ДЕКО можно вводить с кальция фолинатом с помощью Y-образной системы для внутривенного введения (см. раздел 6.6.).

Кальция фолинат не должен содержать трометамол в качестве вспомогательного вещества, должен быть разведен 5 % раствором декстрозы и никогда не должен разводиться щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

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

При приготовлении и при введении препарата Оксалиплатин-ДЕКО нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50,0 мг; 100,0 мг; 150,0 мг или 200,0 мг действующего вещества (оксалиплатина) в стеклянные флаконы, герметично укупоренные пробками бромбутиловыми или пробками для лиофильной сушки, обжатые алюминиевыми или комбинированными колпачками.

1 флакон с инструкцией по применению помещают в индивидуальную пачку из картона.

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

Инструкции по обращению с цитотоксическими препаратами

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

Приготовление раствора цитотоксического препарата для внутривенного введения должно проводиться специально обученным опытным персоналом, обладающим знаниями о препарате, в условиях, гарантирующих защиту персонала, работающего с лекарственными препаратами, и его окружения, в соответствии с правилами, установленными в медицинском учреждении.

Работы необходимо проводить в специально отведенном для этого месте. В данной зоне запрещено курить, принимать пищу и пить.

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

Необходимо проявлять осторожность при обращении с 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.

Правила приготовления растворов

Для растворения лиофилизата следует использовать воду для инъекций или 5 % раствор декстрозы, получая раствор с концентрацией 5 мг/мл оксалиплатина, при этом во флакон

50 мг оксалиплатина вводят 10 мл растворителя, во флакон 100 мг - 20 мл растворителя, во флакон 150 мг - 30 мл растворителя, во флакон 200 мг - 40 мл растворителя.

Сразу же после растворения препарата следует приступить к приготовлению инфузионного раствора. Для этого восстановленный раствор разбавляют 250 – 500 мл 5 % раствора декстрозы для получения концентрации не менее 0,2 мг/мл.

Раствор для инфузий рекомендуется вводить сразу после приготовления.

Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.

Вводить пациенту можно только прозрачный раствор.

Препарат нельзя вводить неразбавленным!

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.

Тел. (499)189-63-25

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу:

Российская федерация

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.

Тел. (499)189-63-25

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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