

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Экзорум, 150 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

Каждый флакон лиофилизата для приготовления раствора для инфузий содержит 150,0 мг оксалиплатина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Экзорум 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 2-й линии)

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Режим дозирования

Адьювантная 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 месяцев).

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

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

Режимы дозирования фторурацила, кальция фолината и бевацизумаба при их комбинации с оксалиплатином см. в общих характеристиках/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 общих характеристиках/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 $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$) 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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$). 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 $<1 \times 10^9/\text{л}$), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов $<1 \times 10^9/\text{л}$] с однократным повышением температуры тела $>38,3^\circ\text{C}$ или устойчивым повышением температуры тела $>38^\circ\text{C}$ в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей и доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена на 25 % в дополнение к каждому требуемому в этом случае снижению дозы фторурацила.

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

- при неврологических симптомах, наблюдающихся у пациента в течение более чем 7 дней, или при сохранении до следующего цикла лечения парестезии без функциональных нарушений, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25 %;
- при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, введение оксалиплатина должно быть прекращено;
- при уменьшении выраженности неврологических симптомов после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

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 $85 \text{ мг}/\text{м}^2$.

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 требуются. 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

Применение у детей в возрасте до 18 лет противопоказано (безопасность и эффективность препарата Экзорум в детей до 18 лет на данный момент не установлены) – см. раздел 4.3.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

При применении комбинации с фторурацилом, кальция фолинатом и бевацизумабом инфузия оксалиплатина всегда должна проводиться после введения бевацизумаба, но предшествовать введению фторурацила.

Препарат Экзорум вводят в виде внутривенной инфузии в течение 2–6 ч.

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 (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 гипергидратация.

Повторные введения оксалиплатина производят только при количестве нейтрофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>75 \times 10^9/\text{л}$.

Препарат Экзорум 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.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена 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
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- Миелосупрессия (число нейтрофилов $<2 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) до начала первого курса лечения
- Периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения
- Период грудного вскармливания
- Беременность
- 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) (см. разделы 4.4, 4.5)
- При одновременном применении с препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы 4.4, 4.5)

Особые указания

Препарат Экзорум должен применяться только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Лабораторный мониторинг

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

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

Нарушение функции почек

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.

Реакции гиперчувствительности

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

Нейротоксичность

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.

Неврологические нарушения

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 препарата Экзорум.

Нарушения со стороны дыхательной системы

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-кишечные нарушения

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 препарата Экзорум 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 препарата Экзорум сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, включая летальные исходы. В случае развития ишемии кишечника следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

Токсичность, связанная с фторурацилом

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. общую характеристику/инструкцию по применению фторурацила).

Задняя обратимая лейкоэнцефалопатия

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.

Сепсис

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.

Нарушения со стороны крови

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

Гемолитико-уремический синдром является жизнеугрожающим побочным эффектом. Применение оксалиплатина должно быть прекращено при появлении первых симптомов микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение концентраций билирубина, креатинина, азота, мочевины, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа.

Нарушения со стороны печени

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени, спленомегалии 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.

Удлинение интервала QT

При применении оксалиплатина возможно развитие удлинение 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, гипомагниемия), препарат Экзорум следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.

Острый коронарный синдром и сердечные аритмии

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 оксалиплатина 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.

Рабдомиолиз

При применении оксалиплатина отмечалось развитие рабдомиолиза, включая летальные исходы. В случае появления боли в мышцах и отека в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи лечение препаратом Экзорум 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. раздел 4.5 и раздел 4.8).

Язвы двенадцатиперстной кишки с возможными кровотечениями и перфорациями

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 Экзорум необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

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, галинуром, паклитакселем~~ 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 препарат Экзорум в дозе 85 мг/м² 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 препарат Экзорум при его применении в терапевтических дозах у человека будет приводить к гибели плода и/или оказывать тератогенное действие, и поэтому при беременности применение препарата Экзорум противопоказано.

Лактация

Выделение оксалиплатина в грудное молоко не изучалось. Во время лечения препаратом Экзорум следует прекратить грудное вскармливание. Применение оксалиплатина во время 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.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

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 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 фторурацила/кальция фолината.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития побочных эффектов, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
инфекции	инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы), ринит	сепсис (включая летальные исходы)			септический шок (включая летальные исходы)*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
анемия ¹ , нейтропения ¹ , тромбоцитопения ¹ , лейкопения ¹ , лимфопения ¹	фебрильная нейтропения (включая 3–4 степень)		микроангиопатическая гемолитическая анемия, ассоциированная с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см. раздел 4.4)		гемолитико-уремический синдром*, аутоиммунная панцитопения*, панцитопения*, вторичная лейкемия*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит	анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке, анафилактический шок				отсроченная реакция гиперчувствительности*

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
анорексия, гипергликемия, гипернатриемия, гипокалиемия ⁴	гипокальциемия, дегидратация ⁴	метаболический ацидоз ⁴			
<i>Психические нарушения</i>					
	депрессия, бессонница	нервозность			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
острые нейро-сенсорные проявления ² , дизестезия или парестезия конечностей ³ , дизестезия ³ , периферическая сенсорная нейропатия ³ , дизгевзия, головная боль	головокружение, неврит моторных нервов, менингизм		дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.4)		судороги*, цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа*
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
	конъюнктивит, нарушения зрения		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>					
		ототоксичность	глухота		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
					удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»,

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
					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>					
носовое кровотечение	«приливы», тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия (включая легочную эмболию), повышение артериального давления				
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
одышка, кашель	икота, легочная эмболия		острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом, легочный фиброз (см. раздел 4.4)		ларингоспазм*, пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы*
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
тошнота ⁴ , рвота ⁴ , диарея ⁴ , запор ⁴ , стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек), боли в животе	диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки	кишечная непроходимость ⁴ , обструкция кишечника ⁴	колит, включая псевдомембранозный колит, вызываемый <i>Clostridium difficile</i> , панкреатит		ишемия кишечника (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4)*, эзофагит*, язва двенадцатиперстной кишки и ее

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
					потенциальные осложнения такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (включая летальные исходы) (см.раздел 4.4)*
<i>Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
				синдром печеночной синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь печени) ⁵	
<i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
поражение кожи	алопеция, эритематозная сыпь, сыпь, шелушение кожи (ладонно-подошвенный синдром), повышенная потливость, изменения со стороны ногтей				гиперчувствительный васкулит*
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
боли в спине ⁶	артралгия, боль в костях				рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4)*
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
	гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания			острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
повышенная утомляемость ⁷ , лихорадка, озноб (дрожь) или из-за					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее), или, возможно, вследствие иммунологических механизмов ⁷ , астения ⁷ , реакции в месте введения ⁷					
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела	гиперкреатинемия, снижение массы тела				
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>					
	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 фолинатом 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-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 о коррекции режима дозирования 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 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.
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 оксалиплатин 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. общую характеристику/инструкцию по применению этого препарата.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://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 и 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

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные водные производные оксалиплатина, взаимодействуя с ДНК путем образования меж- и внутритулковых мостиков, подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксичности и противоопухолевому эффекту.

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.

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 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 неизменный препарат не определяется. В более поздние моменты времени в системном кровотоке обнаруживаются несколько цитотоксичных продуктов биотрансформации платины. Включая монохлор-, дихлор-, диаквадиаминоциклогексановую (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 Экзорум и кальция фолинат нельзя смешивать в одной инфузионной емкости.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать в одной емкости или одной инфузионной системе с другими препаратами за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Препарат Экзорум можно вводить с кальция фолинатом с помощью Y-системы для внутривенного введения (см. раздел 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.

Препарат Экзорум фармацевтически не совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида и другими солевыми (щелочными) растворами или растворами, содержащими хлориды.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Приготовленный раствор

Если раствор не был введен сразу же после приготовления, его можно хранить в течение 24 часов при температуре от +2 до +8 °C (см. раздел 6.6).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 150 мг действующего вещества во флаконы бесцветного стекла I или II гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 25 или 35 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

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

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

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

Приготовление раствора цитотоксического препарата для внутривенного введения должно проводиться специально обученным опытным персоналом, обладающим знаниями о

препарате, в условиях, гарантирующих защиту персонала, работающего с лекарственными препаратами, и его окружения, в соответствии с правилами, установленными в медицинском учреждении. Работы необходимо проводить в специально отведенном для этого месте. В данной зоне запрещено курить, принимать пищу и пить.

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

Необходимо проявлять осторожность при обращении с каловыми и рвотными массами.

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

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

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

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

Инструкция по приготовлению раствора препарата

При приготовлении и при введении препарата Экзорум нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий. Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители.

Не разводить 0,9 % раствором натрия хлорида и не смешивать с другими щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Для растворения лиофилизата следует использовать воду для инъекций или 5 % раствор декстрозы. При этом во флакон с 150 мг препарата Экзорум добавляют 30 мл растворителя для получения раствора с концентрацией 5 мг/мл.

Непосредственно после растворения лиофилизата следует приступить к приготовлению раствора для инфузий.

Для приготовления инфузионного раствора ~~растворенный препарат Экзорум разводят в~~ 250–500 мл 5 % раствора декстрозы для получения концентрации не менее 0,2 мг/мл. Раствор для инфузий рекомендуется ввести сразу после приготовления. Если раствор не был введен сразу же после приготовления, его можно хранить в течение 24 часов при температуре от +2 до +8 °С.

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

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ», 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797 57 37

Факс: +7 (495) 792 53 28

Адрес электронной почты: info@veropharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000874)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 07.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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