

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

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

Каждый флакон содержит 50 мг оксалиплатина.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 5 мг оксалиплатина.

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

Каждый флакон содержит 100 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

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Оксалиплатин показан к применению у взрослых.

- Адьювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия C по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли (в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом).
- Диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом).
- Метастатический колоректальный рак (в качестве терапии первой линии в комбинации с

фторурацилом, кальция фолином и бевацизумабом).

– Рак яичников (в качестве терапии второй линии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат 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 III стадии

Внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолином 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 фолином (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 фолином 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

Внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Режимы дозирования других препаратов при их комбинации с оксалиплатином см. в инструкциях по применению этих препаратов.

Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости 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) следующий цикл или первый цикл откладывают до восстановления количества форменных элементов крови до приемлемых значений (до количества нейтрофилов > 1500/мкл и/или тромбоцитов > 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 $< 1000/\text{мкл}$), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов $< 1000/\text{мкл}$] с однократным повышением температуры тела $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ или устойчивым повышением температуры тела $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50000/\text{мкл}$) 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

Лица пожилого возраста

Профиль безопасности оксалиплатина, применяемого в монотерапии или в 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нормальной функцией почек или с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести рекомендуемая доза препарата составляет $85\text{ мг}/\text{м}^2$. Применение оксалиплатина у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени противопоказано (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени нет.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Оксалиплатин у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат вводят внутривенно в виде инфузии.

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 емкости (см. раздел 6.6). В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено (см. раздел 4.4).

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратация.

Повторные введения оксалиплатина проводят только при количестве нейтрофилов $> 1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $> 75000/\text{мкл}$.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению 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 $< 2000/\text{мкл}$ и/или тромбоцитов $< 100000/\text{мкл}$) до начала первого курса лечения.
- Периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Тяжелая степень нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. разделы 4.2 и 5.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Лабораторный мониторинг

Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Оксалиплатин 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 оксалиплатина у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести перед применением препарата рекомендовано тщательно соотнести риск и пользу. У пациентов данной группы необходимо строго контролировать функцию почек и корректировать дозу оксалиплатина в соответствии с проявлениями токсичности (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

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

Дизестезия

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 Оксалиплатин.

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-кишечная токсичность

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 Оксалиплатин 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.

Ишемия кишечника

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.

Токсичность, связанная с фторурацилом

Если оксалиплатин комбинируется с фторурацилом (с кальция фолином или без него), при развитии токсичности, связанной с фторурацилом, следует применять обычную в этих случаях коррекцию дозы фторурацила (см. инструкцию по применению фторурацила).

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

Признаками и симптомами синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии могут быть головная боль, нарушение умственных способностей, судороги, нарушения зрения (от расплывчатости изображения до слепоты), сочетающиеся или нет с повышением артериального давления (см. раздел 4.8). Диагноз синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

Сепсис

При лечении оксалиплатином сообщалось о развитии таких нежелательных реакций 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.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 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 жизнеугрожающей нежелательной реакцией. 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 в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа.

Нарушение функции печени

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.

Удлинение интервала QT

При применении оксалиплатина возможно развитие удлинения интервала QT (см. раздел 4.8), которое может привести к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом. У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT; при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомагниемия) препарат Оксалиплатин 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 Оксалиплатин 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 отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение препаратом Оксалиплатин должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия. Рекомендуются соблюдать осторожность при одновременном назначении с препаратом Оксалиплатин лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы 4.5 и 4.8).

Язва двенадцатиперстной кишки

При применении препарата Оксалиплатин 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.

Экстравазация

В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено и начато местное симптоматическое лечение (см. раздел 4.8).

Иммуносупрессивное действие / повышенная восприимчивость к инфекциям

Введение живых или живых аттенуированных вакцин иммунокомпрометированным пациентам в результате химиотерапии может привести к серьезным или смертельным инфекциям. Пациентам, получающим оксалиплатин, следует избегать вакцинации живыми вакцинами. Могут вводиться убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на такие вакцины может быть снижена.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови *in vitro* при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроатом натрия не наблюдалось.

При взаимодействии с алюминием возможно образование осадка и снижение активности оксалиплатина (см. раздел 6.2).

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 электрокардиографии (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.

Пациентам, получающим оксалиплатин, следует избегать вакцинации живыми или живыми аттенуированными вакцинами (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

В связи с генотоксическим потенциалом оксалиплатина женщинам с детородным потенциалом необходимо воздерживаться от беременности и использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом и в течение 9 месяцев после его окончания. Мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания.

Беременность

В настоящее время отсутствует информация по безопасности применения оксалиплатина у беременных женщин. На основании результатов доклинических исследований предполагается, что оксалиплатин при его применении в терапевтических дозах у человека будет приводить к гибели плода и/или оказывать тератогенное действие, поэтому при беременности применение оксалиплатина не рекомендуется.

Лактация

Выделение оксалиплатина в грудное молоко женщин не было изучено. Во время лечения препаратом и в течение 3 месяцев после введения последней дозы грудное вскармливание противопоказано.

Фертильность

В ходе доклинических исследований была выявлена генотоксичность оксалиплатина. В этой связи мужчинам рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка во время лечения препаратом и в течение 6 месяцев после его окончания. Также рекомендуется получить консультацию по

поводу консервации спермы до начала лечения, поскольку оксалиплатин может оказывать негативное влияние на фертильную функцию, которое может быть необратимым.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

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

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом и кальция фолинатом

<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции	Очень часто
	Инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы), ринит	Часто
	Сепсис (включая летальные исходы)	Нечасто
	Септический шок (включая летальные исходы)*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Анемия ¹ , нейтропения ¹ , тромбоцитопения ¹ , лейкопения ¹ , лимфопения ¹	Очень часто
	Фебрильная нейтропения (включая 3 – 4 степень)	Часто
	Иммуноаллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см. раздел 4.4)	Редко
	Гемолитико-уремический синдром*, аутоиммунная панцитопения*, панцитопения*, вторичная лейкемия*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит	Очень часто
	Анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке, анафилактический шок	Часто
	Отсроченная реакция гиперчувствительности*	Частота неизвестна
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Анорексия, гипергликемия, гипернатриемия, гиперкалиемия ⁴	Очень часто
	Гипокальциемия, дегидратация ⁴	Часто

	Метаболический ацидоз ⁴	Нечасто
<i>Психические нарушения</i>	Депрессия, бессонница	Часто
	Нервозность	Нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Острые нейросенсорные проявления ² , дизестезия или парестезия конечностей ³ , дизестезия ³ , периферическая сенсорная нейропатия ³ , дисгевзия, головная боль	Очень часто
	Головокружение, менингизм, неврит моторных нервов	Часто
	Дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.4)	Редко
	Судороги*, цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Конъюнктивит, нарушение зрения	Часто
	Преходящее снижение остроты зрения, сужение полей зрения, неврит зрительного нерва, преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения	Редко
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Ототоксичность	Нечасто
	Глухота	Редко
<i>Нарушения со стороны сердца</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 (см. раздел 4.4)*, сердечные аритмии, включая брадиаритмию, тахикардию и	Частота неизвестна

	фибрилляцию предсердий (см. раздел 4.4)*	
Нарушения со стороны сосудов	Носовое кровотечение	Очень часто
	«Приливы», тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия (включая легочную эмболию), повышение артериального давления	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка, кашель	Очень часто
	Икота, легочная эмболия	Часто
	Острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом, легочный фиброз (см. раздел 4.4)	Редко
	Ларингоспазм*, пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы*	Частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота ⁴ , рвота ⁴ , диарея ⁴ , запор ⁴ , стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек), боли в животе	Очень часто
	Диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки	Часто
	Кишечная непроходимость ⁴ , обструкция кишечника ⁴	Нечасто
	Колит, включая псевдомембранозный колит, вызываемый <i>Clostridium difficile</i> , панкреатит	Редко
	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)*	Частота неизвестна

<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Синдром печеночной синусоидальной обструкции (вено-окклюзионная болезнь печени) ⁵	Очень редко
	Очаговая узловая гиперплазия	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Поражение кожи	Очень часто
	Алоpecia, эритематозная сыпь, сыпь, шелушение кожи (ладонно-подошвенный синдром), повышенная потливость, изменения со стороны ногтей	Часто
	Гиперчувствительный васкулит*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Боли в спине ⁶	Очень часто
	Артралгия, боль в костях	Часто
	Рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4)*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания	Часто
	Острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность	Очень редко
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Повышенная утомляемость ⁷ , лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее), или, возможно, вследствие иммунологических механизмов ⁷ , астения ⁷ , реакции в месте введения ⁷	Очень часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела	Очень часто
	Гиперкреатининемия, снижение массы тела	Часто

Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения и связанные с падением травмы*	Часто
--	--	-------

¹ – Частота возникновения этих нежелательных реакций увеличивается при лечении оксалиплатином (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом +/- кальция фолиат 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 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 данной 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 оксалиплатином с фторурацилом, кальция фолином (FOLFOX) и бевацизумабом

Безопасность применения комбинации оксалиплатина с фторурацилом, кальция фолином (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 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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки можно ожидать более выраженного проявления нежелательных реакций.

Лечение

Антидот к оксалиплатину неизвестен. Рекомендуются 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

Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном (ДАЦГ).

Оксалиплатин представлен единственным энантиомером – цис-[оксалато(транс-1-1,2-ДАЦГ)платина].

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

Фармакодинамические эффекты

Оксалиплатин проявляет широкий спектр цитотоксического действия *in vitro* и противоопухолевой активности *in vivo* на различных моделях опухолей, включая модель колоректального рака человека. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных устойчивых к цисплатину культурах клеток.

В комбинации с фторурацилом препарат оказывает синергическое цитотоксическое действие *in vitro* и *in vivo*.

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

Кальция фолинат не должен содержать триметамол 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 нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор для инфузий

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часа при температуре 2 – 8 °C, если восстановление (разведение) не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке) для защиты от света.

Условия хранения приготовленного лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 50 мг оксалиплатина во флаконы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 10 мл, или по 100 мг оксалиплатина во флаконы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми на основе бутилкаучука или бромбутилкаучука и обжатые алюминиевыми колпачками или комбинированными колпачками из алюминия и пластмассы.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Как и в случае с другими потенциально токсичными веществами следует проявлять осторожность при работе с растворами оксалиплатина и их приготовлении.

Меры предосторожности при работе с цитотоксическими препаратами

Медицинский персонал при обращении с данным цитотоксическим препаратом должен соблюдать все необходимые меры предосторожности по обеспечению защиты пользователя и окружающей среды.

Приготовление растворов для парентерального введения цитотоксических препаратов должно осуществляться специально обученным персоналом, владеющим информацией об используемых лекарственных препаратах, в условиях, обеспечивающих стабильность лекарственного препарата, защиту окружающей среды и, в особенности, защиту персонала, работающего с препаратами, в соответствии с правилами больничного учреждения. Приготовление растворов цитостатических препаратов требуется проводить в специально отведенном месте, где запрещается курить, принимать пищу или напитки.

Персонал должен быть обеспечен необходимыми средствами защиты, в частности халатами с длинными рукавами, защитными масками, шапочками, защитными очками, стерильными одноразовыми перчатками, защитными чехлами для рабочего места, контейнерами и емкостями для сбора отходов.

С экскрементами и рвотными массами следует обращаться с осторожностью.

Беременные женщины должны быть предупреждены об опасности обращения с цитотоксическими препаратами и воздержаться от работы с ними.

Поврежденные контейнеры следует расценивать как загрязненные отходы и применять к ним аналогичные меры предосторожности. Загрязненные отходы следует сжигать в прочных контейнерах с соответствующей маркировкой. См. ниже подраздел «Утилизация».

При попадании концентрата или инфузионного раствора оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки следует немедленно тщательно промыть их водой.

Инструкции по приготовлению препарата

Раствор оксалиплатина не следует смешивать в одной и той же инфузионной емкости с другими препаратами.

При приготовлении и при введении препарата Оксалиплатин запрещено использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий (см. раздел 4.5).

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 (см. раздел 6.2).

Кальция фолинат

Кальция фолинат не должен содержать в своем составе триметамол 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 (см. раздел 6.2).

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора

Для восстановления используют исключительно воду для инъекций или 5 % раствор декстрозы согласно нижеприведенной таблице.

Дозировка препарата Оксалиплатин	50 мг	100 мг
Количество растворителя	10 мл	20 мл
Концентрация полученного раствора	5 мг/мл	5 мг/мл

Полученный раствор должен быть сразу разведен 5 % раствором декстрозы.

Восстановленный раствор должен быть прозрачным от бесцветного до светло-желтого цвета.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий

Необходимое количество восстановленного раствора 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.

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

Нельзя вводить концентрат без последующего разведения.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Оксалиплатин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.