

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

ПЛАТИКАД, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

ПЛАТИКАД, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

ПЛАТИКАД, 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.

ПЛАТИКАД, 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**

Препарат ПЛАТИКАД показан к применению у взрослых по следующим показаниям:

- адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия C по классификации Дюка) 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 фолинатом и бевацизумабом);
- рак яичников (в качестве терапии второй линии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Адьювантная терапия рака ободочной кишки III стадии: 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 непереносимой 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 непереносимой токсичности).

Режимы дозирования фторурацила, кальция фолината и бевацизумаба при их комбинации с оксалиплатином см. в общих характеристиках лекарственных препаратов (ОХЛП) данных 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 монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Режимы дозирования других препаратов при их комбинации с оксалиплатином см. в ОХЛП на данные препараты.

Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости препарата.

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

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. Коррекция режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нормальной функцией почек или с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м². Применение оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

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

Способ применения

Препарат ПЛАТИКАД 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.

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

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

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратации.

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

Препарат ПЛАТИКАД нельзя вводить внутрибрюшинно, 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 $< 2 \times 10^9/\text{л}$ 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 (см. раздел 4.4).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Тяжелые 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 оксалиплатина следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек и печени.

Нарушения 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 (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

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

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 обезвоживания, 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, мукозита/стоматита 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 были зарегистрированы случаи 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. ОХЛП на фторурацил).

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)

Признаками и симптомами СЗОЛ 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 СЗОЛ подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

Сепсис

При лечении оксалиплатином было зарегистрировано развитие 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 были зарегистрированы случаи развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, включая летальные исходы. При

развития данного состояния следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС)

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 (ЛДГ) в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа.

Нарушения 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. Интервал QT следует тщательно контролировать на регулярной основе до и после введения оксалиплатина. У пациентов, в анамнезе которых зарегистрировано 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.

Острый коронарный синдром и сердечные аритмии

При применении оксалиплатина зарегистрировано 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 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 было зарегистрировано развитие рабдомиолиза, включая летальные исходы. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение оксалиплатином должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с оксалиплатином лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы 4.5 и 4.8).

Язва двенадцатиперстной кишки

При применении оксалиплатина возможно развитие язвы двенадцатиперстной кишки и ее потенциальных осложнений, таких как язвенное кровотечение и перфорация язвы, которые

могут быть летальными. В случае развития язвы двенадцатиперстной кишки лечение оксалиплатином необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

Иммунодепрессивные эффекты / Повышенная восприимчивость к инфекциям

Введение живых или живых аттенуированных вакцин пациентам с ослабленным иммунитетом вследствие приема химиотерапевтических препаратов может привести к серьезным инфекциям, в т.ч. с летальным исходом. Следует избегать вакцинации живыми вакцинами пациентов, которые проходят терапию оксалиплатином. Пациентам можно вводить убитые или инактивированные вакцины; однако ответ на такие вакцины может быть снижен.

Экстравазация

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

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 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 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.

Следует избегать вакцинации живыми или живыми аттенуированными вакцинами пациентов, которые проходят терапию оксалиплатином (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 изучалось. Во время лечения препаратом и в течение 3 месяцев после введения последней дозы кормление грудью противопоказано.

Фертильность

Оксалиплатин может негативно влиять на фертильность.

В ходе доклинических исследований была выявлена генотоксичность оксалиплатина. В связи с этим пациентам мужского пола, проходящих лечение оксалиплатином, рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка и использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания, а также получить консультацию по 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. Препарат ПЛАТИКАД оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами в связи с повышением риска развития головокружения, тошноты и рвоты, а также других неврологических симптомов.

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 явлениями при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом и 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 и кальция фолинатом, чем при применении только фторурацила и кальция фолината.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждого системно-оргannого класса MedDRA с использованием следующей классификации частоты встречаемости: 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).

Таблица 1. Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом и кальция фолинатом

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Инфекция
	Часто	Инфекция верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы), ринит
	Нечасто	Сепсис (включая летальные исходы)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Анемия ¹ , нейтропения ¹ , тромбоцитопения ¹ , лейкопения ¹ , лимфопения ¹
	Часто	Фебрильная нейтропения (включая 3–4 степень)
	Редко	Иммуноаллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см. раздел 4.4).
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Очень часто	Аллергия/аллергические реакции ² , развивающиеся главным образом во время проведения инфузии
	Часто	Анафилактические или анафилактоидные реакции ³ , включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, боль в грудной клетке и анафилактический шок
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Анорексия, гипергликемия, гипернатриемия, гипокалиемия
	Часто	Гипокальциемия, обезвоживание
	Нечасто	Метаболический ацидоз
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Депрессия, бессонница
	Нечасто	Нервозность
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Острые нейросенсорные проявления ⁴ , дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная нейропатия ⁵ , дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений), головная боль
	Часто	Головокружение, менингизм, неврит моторных нервов
	Редко	Дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Часто	Конъюнктивит, зрительное нарушение
	Редко	Преходящее снижение остроты зрения, сужение полей зрения, неврит зрительного нерва, преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения
	Нечасто	Ототоксичность

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Редко	Глухота
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Приливы крови, тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия (включая легочную эмболию), гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Одышка, кашель, эпистаксис
	Часто	Икота, легочная эмболия
	Редко	Острое интерстициальное поражение легких, иногда с летальным исходом, легочный фиброз (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота ⁶ , рвота ⁶ , диарея ⁶ , запор ⁶ , стоматит/мукозит (воспаление слизистых оболочек), боль в животе
	Часто	Диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное кровотечение, ректальное кровоизлияние
	Нечасто	Кишечная непроходимость, обструкция кишечника
	Редко	Колит, включая псевдомембранозный колит, вызываемый <i>Clostridium difficile</i> , панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Синдром синусоидальной обструкции ⁷
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Поражение кожи
	Часто	Алоpecia (менее чем у 5% пациентов при монотерапии), эритематозная сыпь, шелушение кожи (ладонно-подошвенный синдром), гипергидроз, поражения ногтя, сыпь
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто	Боль со стороны спины ⁸
	Часто	Артралгия, боль в костях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Гематурия, дизурия, изменение частоты мочеиспускания
	Очень редко	Острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Усталость, повышение температуры тела, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее) или, возможно, вследствие иммунологических механизмов, астения, реакции в месте введения ⁹
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение уровня печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы, увеличение веса
	Часто	Гиперкреатининемия, уменьшение веса

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) возникала 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 Часто встречаются кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит.

³ Данные реакции чаще всего возникают во время инфузии оксалиплатина, однако возможно их отсроченное проявление в течение нескольких часов или даже дней с момента введения).

⁴ 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 и бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания). В таких случаях назначают антигистаминные препараты и бронходилататоры, однако данные симптомы быстро обратимы даже при отсутствии лечения. Увеличение продолжительности инфузии способствует снижению частоты данных симптомов.

Другие, иногда встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, как ассоциирующиеся с вышеперечисленными нежелательными явлениями, так и встречающиеся изолированно: птоз; диплопия (двоение в глазах); афония, дисфония, охриплость голоса, иногда описываемые как паралич голосовых связок; нарушение чувствительности языка или дизартрия, иногда описываемая как афазия; невралгия тройничного нерва, лицевые боли, боли в глазах, снижение остроты зрения, сужение полей зрения. Кроме этого, наблюдались следующие симптомы: спазм жевательных мышц, мышечные спазмы, непроизвольные мышечные сокращения, мышечные подергивания, миоклонус; нарушение координации, нарушение походки, атаксия, нарушения равновесия; чувство сдавления/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке.

Лимитирующей токсичностью оксалиплатина является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85%–95% пациентов). Длительность этих симптомов (выраженность которых обычно уменьшается между циклами лечения) возрастает с увеличением количества проведенных циклов терапии. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел 4.2). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы 850 мг/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%).

⁵ Лимитирующей токсичностью оксалиплатина является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85%–95% пациентов). Длительность этих симптомов (выраженность которых обычно уменьшается между циклами лечения) возрастает с увеличением количества проведенных циклов терапии. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел 4.2). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы 850 мг/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%).

⁶ С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие обезвоживания, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника, нарушений функции почек, особенно при применении комбинации оксалиплатина и фторурацила.

⁷ Также известный под названием вено-окклюзионной болезни печени или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут быть портальная гипертензия и/или повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

⁸ В случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, так как имелись редкие сообщения о его развитии.

⁹ Зарегистрировано развитие 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.

Таблица 2. Данные пострегистрационного применения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Частота неизвестна	Септический шок (включая летальные исходы)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Частота неизвестна	Гемолитико-уремический синдром, аутоиммунная панцитопения, панцитопения, вторичная лейкемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Частота неизвестна	Отсроченная реакция гиперчувствительности
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Частота неизвестна	Судороги, цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Частота неизвестна	Удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом; острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда, коронарный спазм и остановку сердца (см. раздел 4.4); сердечные аритмии, включая брадиаритмию, тахикардию и фибрилляцию предсердий (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Частота неизвестна	Ларингоспазм, пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Частота неизвестна	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	Частота неизвестна	Очаговая узловая гиперплазия
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Гиперчувствительный васкулит
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Падения и связанные с падением травмы

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 ОХЛП.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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. 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

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 внутривитаминных 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 фолиатом и бевацизумабом)

Эффективность оксалиплатина в комбинации с фторурацилом, кальция фолиатом (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 неизмененный 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

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

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

Препарат ПЛАТИКАД и кальция фолинат нельзя смешивать в одной инфузионной емкости, однако для введения можно использовать Y-образную систему. 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.

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

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

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 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 150 мг или 200 мг препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупороженный бромбутиловой резиновой пробкой с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачку из картона, или по 1 флакону в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Меры предосторожности при работе с цитотоксическими препаратами

При обращении медицинского персонала с данным цитотоксичным препаратом требуется соблюдение всех мер предосторожности, гарантирующих защиту работника и его окружения. Приготовление раствора цитотоксического препарата для внутривенного введения должно проводиться специально обученным опытным персоналом, обладающим знаниями о препарате, в условиях, гарантирующих защиту персонала, работающего с лекарственными 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.

Инструкции по приготовлению препарата

При приготовлении и при введении препарата ПЛАТИКАД запрещено использовать иглы и другое оборудование, содержащее 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 хлорсодержащими растворами.

Восстановленный раствор

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

Дозировка оксалиплатина	150 мг	200 мг
Количество растворителя	30 мл	40 мл
Концентрация полученного раствора	5 мг/мл	5 мг/мл

Восстановленный раствор должен быть сразу разведен 5% раствором декстрозы.

Готовый раствор для инфузий

Необходимое количество восстановленного раствора разводят в 250–500 мл 5% раствора декстрозы. Концентрация полученного раствора оксалиплатина должна составлять от 0,2 до 0,7 мг/мл; при этом 0,7 мг/мл – наиболее высокая концентрация, применяемая в клинической практике при дозе 85 мг/м².

Препарат ПЛАТИКАД в виде раствора для инфузий рекомендуется ввести сразу после приготовления.

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

Нельзя вводить восстановленный раствор без последующего разведения.

Инструкция по утилизации

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007243)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ПЛАТИКАД 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