

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

Каждый мл концентрата содержит 5 мг оксалиплатина.

Каждый флакон 10 мл содержит 50 мг оксалиплатина.

Каждый флакон 20 мл содержит 100 мг оксалиплатина.

Каждый флакон 30 мл содержит 150 мг оксалиплатина.

Каждый флакон 40 мл содержит 200 мг оксалиплатина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Оксалиплатин Эбеве показан к применению у взрослых:

- адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия C по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли (в комбинации с фторурацилом 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 Оксалиплатин Эбеве должен применяться только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Режим дозирования

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

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

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

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 лекарственными препаратами.

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

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости.

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 ~~диарей, 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 ч), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<50000/\text{мкл}$) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей, 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 пациентов в течение более чем 7 дней, или при сохранении до следующего цикла лечения парестезии без функциональных нарушений, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25 %;
- при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, введение оксалиплатина должно быть прекращено;
- при уменьшении выраженности неврологических симптомов после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкими и средней степени нарушениями функции почек рекомендуемая доза препарата составляет $85\text{ мг}/\text{м}^2$. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек применение оксалиплатина противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Изменение дозы у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Пациенты пожилого возраста

Профиль безопасности оксалиплатина при комбинации с фторурацилом у пациентов старше 65 лет аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет. Коррекция режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

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

Способ применения

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

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

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

Внутривенная инфузия препарата проводится через инфузионную систему в периферические вены или через центральный венозный катетер одновременно с внутривенной инфузией кальция фолината в 5 % растворе декстрозы в течение 2–6 ч с помощью Y-образной системы для внутривенного введения, подсоединенной непосредственно перед местом введения.

В случае экстравазации (попадания инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) введение препарата должно быть немедленно прекращено и начато местное симптоматическое лечение.

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратация.

Повторное введение препарата Оксалиплатин Эбеве производят только при количестве нейтрофилов $>1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $>75000/\text{мкл}$.

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

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к оксалиплатину, другим производным платины или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- миелосупрессия до начала первого курса терапии (число нейтрофилов $<2000/\text{мкл}$ и/или тромбоцитов $<100000/\text{мкл}$);
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса терапии;
- период грудного вскармливания;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лабораторный мониторинг

Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Оксалиплатин Эбеве следует проводить контроль содержания форменных элементов 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.

Реакции гиперчувствительности

Особое наблюдение должно осуществляться за пациентами с аллергическими проявлениями в анамнезе на другие продукты, содержащие платину.

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

Сообщалось о перекрестных реакциях, иногда смертельных, на все соединения платины.

Нейротоксичность

Перед каждым введением и периодически после введения препарата Оксалиплатин Эбеве следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности (периферической сенсорной нейропатии), особенно если препарат комбинируется с другими лекарственными препаратами, обладающими нейротоксичностью.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина при нейротоксичности, гематологических и желудочно-кишечных проявлениях токсичности приведены в разделе 4.2.

Неврологические нарушения

Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивого сохранения симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локальные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания лечения по схеме адъювантного применения препарата.

Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение 6 часов. Для предотвращения развития дизестезии пациенту рекомендуется избегать переохлаждения, а также приема слишком холодной пищи и напитков во время введения и в течение нескольких часов после введения препарата Оксалиплатина Эбеве.

Нарушения со стороны дыхательной системы

При появлении не поддающихся другому объяснению симптомов со стороны дыхательной системы (сухой кашель, одышка, хрипы или выявление легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании) лечение препаратом Оксалиплатин Эбеве 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 Эбеве 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 лечащему врачу для срочного получения необходимого лечения по поводу развития указанных симптомов.

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

Токсичность, связанная с фторурацилом

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

Задняя обратимая лейкоэнцефалопатия

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

Сепсис

При лечении оксалиплатином сообщалось о развитии таких побочных эффектов как сепсис, нейтропенический сепсис или септический шок (включая летальные исходы) (см. раздел 4.8.). Применение препарата следует прекратить в случае развития любого из перечисленных состояний.

Нарушения со стороны крови

При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, включая летальные исходы. При развитии данного состояния следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

Гемолитико-уремический синдром

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

Нарушения со стороны печени

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени, спленомегалии или развития портальной гипертензии, не являющихся очевидным 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 удлинение интервала QT (см. раздел 4.8.), которое может привести к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию по типу «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 гипوماгнемия), препарат Оксалиплатин Эбеве следует применять с осторожностью (см. раздел 4.5.). 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 Эбеве 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 Эбеве должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с препаратом Оксалиплатин Эбеве лекарственных препаратов, которые могут вызывать развитие рабдомиолиза (см. разделы 4.5., 4.8.).

Язвы двенадцатиперстной кишки с возможными кровотечениями и перфорациями

При применении препарата Оксалиплатин Эбеве 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 Эбеве необходимо прекратить, должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

Контрацепция у мужчин и женщин с детородным потенциалом

В связи с возможным генотоксическим действием оксалиплатина необходимо применять надежные меры контрацепции во время и после окончания лечения.

Ввиду длительного выведения активного вещества (см. раздел 5.2.) рекомендуется в качестве меры предосторожности продолжать использование контрацепции в течение 9 месяцев после окончания лечения оксалиплатином женщинам с детородным потенциалом и в течение 6 месяцев после окончания лечения мужчинам (см. раздел 4.6.).

Фертильность

В ходе доклинических исследований было выявлено генотоксическое действие оксалиплатина. В связи с этим пациентам мужского пола следует рассмотреть возможность консервации спермы до начала лечения, поскольку оксалиплатин может оказывать негативное влияние на фертильную функцию, которое может быть необратимым.

Женщинам необходимо воздерживаться от наступления беременности во время лечения оксалиплатином и использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6.).

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.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (из-за риска развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию по типу «пируэт»). В случае комбинации с такими лекарственными препаратами 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 вызывать развитие рабдомиолиза (из-за повышенного риска развития рабдомиолиза, см. раздел 4.4.).

У пациентов, получающих препарат Оксалиплатин Эбеве в дозе 85 мг/м² непосредственно перед введением фторурацила, не наблюдалось изменений концентрации фторурацила в крови.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин с детородным потенциалом

В связи с возможным генотоксическим действием оксалиплатина необходимо применять

надежные меры контрацепции во время и после окончания лечения.

Ввиду длительного выведения активного вещества (см. раздел 5.2.) рекомендуется в качестве меры предосторожности продолжать использование контрацепции в течение 9 месяцев после окончания лечения оксалиплатином женщинам с детородным потенциалом и в течение 6 месяцев после окончания лечения мужчинам.

Беременность

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

Лактация

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

Фертильность

Оксалиплатин может негативно влиять на фертильность (см. раздел 4.4.).

Пациентам мужского пола следует рассмотреть возможность консервации спермы до начала лечения, поскольку оксалиплатин может оказывать негативное влияние на фертильную функцию, которое может быть необратимым (см. раздел 4.4.).

После лечения оксалиплатином пациентам, планирующим беременность, рекомендуется обратиться за генетической консультацией.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. Однако применение оксалиплатина увеличивает риск возникновения головокружения, тошноты, рвоты и других неврологических симптомов, влияющих на скорость и адекватность реакции, которые могут оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нарушения зрения, в особенности преходящая потеря зрения (обратимая после отмены терапии) могут представлять опасность для пациентов при управлении транспортными

средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможном влиянии этих явлений на их способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, мукозит), системы кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения) и нервной системы (острая и кумулятивная периферическая сенсорная нейропатия). В целом, данные нарушения чаще и с большей степенью тяжести проявляются при сочетании оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом, чем при применении только фторурацила/кальция фолината.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

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

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
инфекции	инфекции верхних дыхательных путей	сепсис (включая летальные исходы)			септический шок (включая летальные исходы)*

	нейтропени- ческий сепсис (включая летальные исходы)				
	ринит				
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
анемия ¹	фебрильная нейтропения (включая 3–4 степень)		гемолити- ческая анемия** и иммуноал- лергичес- кая тромбоци- топения		гемолитико- уремический синдром*
нейтропения ¹			диссемини- рованное внутрисо- судистое свертыва- ние крови, включая летальные исходы (см. раздел 4.4.)		аутоиммунная панцитопения*
тромбоци- топения ¹					панцитопения*
лейкопения ¹					вторичная лейкемия*
лимфопения ¹					
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит	анафилакти- ческие реакции, включая бронхо- спазм, ангионевро- тический отек, сниже- ние артери- ального дав- ления, ощу- щение болей				отсроченная реакция гиперчув- ствительности*

	в грудной клетке, ана- филактичес- кий шок				
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
анорексия	гипокальци- емия	метабо- личес- кий ацидоз ⁴			
гипергликемия	дегидрата- ция ⁴				
гипернатрие- мия					
гипокалиемия ⁴					
<i>Психические нарушения</i>					
	депрессия	нервоз- ность			
	бессонница				
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
острые нейросен- сорные проявления ²	головокру- жение		дизартрия		судороги*
дизестезия или парестезия конечностей ³	менингизм		исчезнове- ние глубоких сухожиль- ных рефлексов		цереброваску- лярные нарушения геморрагичес- кого и ишемического типа*
дизестезия ³	неврит моторных нервов		симптом Лермитта		
перифери- ческая сенсорная нейропатия ³			синдром задней обратимой лейкоэнце- фалопатии (см. раздел 4.4.)		
дисгевзия					
головная боль					
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
	конъюкти- вит		преходя- щее снижение		

			остроты зрения		
	нарушение зрения		сужение полей зрения		
			неврит зрительного нерва		
			преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>					
		ототоксичность	глухота		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
					удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом*
					острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда, коронарный артериоспазм и остановку

					сердца (см. раздел 4.4.)*
					сердечные аритмии, включая брадиаритмию, тахикардию и фибрилляцию предсердий (см. раздел 4.4.)*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
носовое кровотечение	«приливы»				
	тромбоз глубоких вен				
	тромбоэмболия (включая легочную эмболию)				
	повышение артериального давления				
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
одышка	икота		острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом		ларингоспазм*
кашель	легочная эмболия		легочный фиброз (см. раздел 4.4.)		пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы*
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
тошнота ⁴	диспепсия	кишечная непроходимость ⁴	колит, включая псевдомембранозный колит,		ишемия кишечника (включая летальные

			Вызываемый <i>Clostridium difficile</i>		исходы) (см. раздел 4.4.)*
рвота ⁴	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	обструкция кишечника ⁴	панкреатит		эзофагит*
диарея ⁴	желудочно-кишечное кровотечение				язва двенадцатиперстной кишки и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4.)*
запор ⁴	кровотечение из прямой кишки				
стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек)					
боли в животе					
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
				синдром печеночной синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь печени) ⁵	очаговая узловая гиперплазия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					

поражение кожи	алопеция				гиперчувстви- тельный васкулит*
	эритематоз- ная сыпь				
	сыпь				
	шелушение кожи (ладонно- подошвен- ный синдром)				
	повышенная потливость				
	изменения со стороны ногтей				
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
боли в спине ⁶	артралгия				рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел 4.4.)*
	боль в костях				
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
	гематурия			острый канальце- вый некроз	
	дизурия			острый интерсти- циальный нефрит	
	изменение частоты мочеиспус- кания			острая почечная недоста- точность	
<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 иммунологи- ческих механизмов ⁷					
астения ⁷					
реакции в месте введения ⁷					
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы	гиперкреа- тининемия				
гипербили- рубинемия	снижение массы тела				
повышение активности лактатдеги- дрогеназы					
повышение массы тела					
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>					
	падения и связанные с падением травмы*				

** Микроангиопатическая гемолитическая анемия, связанная с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), или гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса (см. раздел 4.4.).

¹ Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении оксалиплатином (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией оксалиплатином в дозе 130 мг/м² каждые 3 недели, например, частота анемии (80 % по сравнению с 60 %), частота нейтропении (70 % по сравнению с 15 %), частота тромбоцитопении (80 % по сравнению с 40 %).

Тяжелая анемия (гемоглобин <8 г/дл) или ~~тяжелая тромбоцитопения~~ (количество тромбоцитов $<50 \times 10^9$ /л) возникали с одинаковой частотой (<5 % пациентов, когда оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом).

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $<1 \times 10^9$ /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 гортанного-глоточной дизестезии возникает у 1–2 % пациентов и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки/ощущения удушья без каких-либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии), или же ларингоспазма или бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания).

В таких случаях назначают антигистаминные препараты и бронходилататоры, однако данные симптомы быстро обратимы даже при отсутствии лечения. Увеличение продолжительности инфузии способствует снижению частоты данных симптомов.

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

координации, нарушение походки, ~~атаксия, нарушение равновесия, чувство~~
сдавления/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке.

- ³ Лимитирующей токсичностью оксалиплатина является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85 % – 95 % пациентов). Длительность этих симптомов (выраженность которых обычно уменьшается между циклами лечения) возрастает с увеличением количества проведенных циклов терапии. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел 4.2. «Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы 850 мг/м^2 (10 циклов) составляет около 10 %, для кумулятивной дозы 1020 мг/м^2 (12 циклов) – около 20 %. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются или полностью исчезают после прекращения лечения. При адъювантном лечении рака ободочной кишки через 6 месяцев после прекращения терапии у 87 % пациентов данные симптомы отсутствовали, либо были легко выраженными. Через 3 года у около 3 % пациентов наблюдались либо сохраняющиеся локализованные парестезии умеренной интенсивности (2,3 %), либо парестезии, способные влиять на функциональную активность (0,5 %).
- ⁴ С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника, нарушений функции почек, особенно при применении комбинации оксалиплатина и фторурацила.
- ⁵ Синдром печеночной синусоидальной обструкции или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими

проявлениями которых могут быть ~~портальная гипертензия и/или повышение~~ активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

- ⁶ В случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, так как имелись редкие сообщения о его развитии.
- ⁷ Сообщалось о развитии реакций в месте введения, включая боль, гиперемию, отек и тромбоз. Экстравазация (попадание инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) может также приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть резко выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз, особенно когда препарат вводится через периферическую вену (см. раздел 4.4.).

Комбинированная терапия оксалиплатином 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 (исследования 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

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки можно ожидать более выраженное проявление побочных эффектов.

Лечение

Антидот к оксалиплатину неизвестен. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, строгий контроль гематологических показателей. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; соединения платины.

Код АТХ: L01XA03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к новому классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2- диаминоциклогексаном. Оксалиплатин проявляет широкий спектр цитотоксического действия. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдается синергидное цитотоксическое действие.

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

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 неизменный препарат не определяется. В более поздние моменты времени в системном кровотоке обнаруживаются несколько цитотоксичных продуктов биотрансформации платины, включая моноклор-, дихлор- и диаква-диаминоциклогексановую (DACH) платину, вместе с рядом неактивных конъюгатов.

Элиминация

Платина связывается с альбумином плазмы крови и выводится почками в течение первых 48 часов. К пятому дню около 54 % всей дозы обнаруживается в моче и менее 3 % – в кале.

Почечная недостаточность

Выведение оксалиплатина достоверно коррелирует с клиренсом креатинина (КК). Общий плазменный клиренс ультрафильтрующейся платины уменьшается при КК 50 – 80 мл/мин на 34 %, при КК 30 – 49 мл/мин – на 57 %, а при КК менее 30 мл/мин на 79 % по сравнению с таковым при КК более 80 мл/мин. При снижении функции почек также снижаются почечный клиренс ультрафильтрующейся платины и выведение платины почками.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

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

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

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

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 10 мл во флаконы из бесцветного стекла типа I Евр.Ф. вместимостью 10 мл, укупоренные резиновой пробкой и обжатые алюминиевым колпачком с защитной пластмассовой крышкой.

По 20 мл во флаконы из бесцветного стекла типа I Евр.Ф. вместимостью 20 мл, укупоренные резиновой пробкой и обжатые алюминиевым колпачком с защитной пластмассовой крышкой.

По 30 мл во флаконы из бесцветного стекла типа I Евр. Ф. вместимостью 50 мл, укупоренные резиновой пробкой и обжатые алюминиевым колпачком с защитной пластмассовой крышкой.

По 40 мл во флаконы из бесцветного стекла типа I Евр. Ф. вместимостью 50 мл, укупоренные резиновой пробкой и обжатые алюминиевым колпачком с защитной пластмассовой крышкой.

Вторичная упаковка

По одному флакону объемом 10 мл, 20 мл, 30 мл или 40 мл вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

По одному флакону объемом 20 мл, 30 мл или 40 мл в пластиковом контейнере «Onco-Safe» вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении 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.

Инструкции по обращению 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.

Инструкция по приготовлению раствора лекарственного препарата перед применением.

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

Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители.

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

Для приготовления инфузионного раствора концентрат Оксалиплатин Эбеве 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.

Препарат нельзя вводить неразбавленным.

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.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002835)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21.07.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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