

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оксалиплатин медак, 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 40 мл содержит 200 мг оксалиплатина.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Оксалиплатин медак показан к применению у взрослых.

- адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом);
- диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом);
- метастатический колоректальный рак (в качестве терапии первой линии в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом);
- рак яичников (в качестве терапии второй линии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Адъювантная терапия рака ободочной кишки: внутривенно по 85 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в течение 12 циклов (6 мес).

Лечение диссеминированного колоректального рака: внутривенно по 85 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) 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 площади поверхности тела (ППТ) 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом

и бевацизумабом (до прогрессирования заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

Вводимую дозу следует корректировать в зависимости от переносимости (см. раздел 4.4).

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

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

Лечение рака яичников: внутривенно по 85 мг/м^2 площади поверхности тела (ППТ) 1 раз в 2 недели в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

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

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина

Вводимую дозу следует корректировать в зависимости от переносимости.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов менее 1500/мкл и/или тромбоцитов менее 75000/мкл) после цикла химиотерапии или до начала лечения (перед первым циклом лечения) следующий цикл или первый цикл откладывают до восстановления гематологических параметров до приемлемых значений (до количества нейтрофилов ≥ 1500 /мкл и/или тромбоцитов ≥ 75000 /мкл). До начала лечения и перед каждым следующим циклом необходимо проводить общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов < 1000 /мкл), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов < 1000 /мкл] с однократным повышением температуры тела $> 38,3^\circ\text{C}$ или устойчивым повышением температуры тела $> 38^\circ\text{C}$ в течение более 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов < 50000 /мкл) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей, и доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена на 25% в дополнение к каждому снижению дозы фторурацила, требуемому в таком случае.

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

- 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 тяжести неврологических симптомов после отмены оксалиплатина может быть рассмотрен вопрос возобновления лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Применение оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано (см. разделы 4.3 и 5.2).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек лечение можно начинать с обычной рекомендуемой дозы (см. разделы 4.4 и 5.2). У пациентов с нарушением функции почек легкой степени выраженности коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Изменения дозы у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени не требуется. В исследовании фазы I с участием пациентов с различной степенью нарушения функции печени частота встречаемости и тяжесть нарушений со стороны печени и желчевыводящих путей были связаны с наличием прогрессирующего заболевания и отклонений в результатах тестов функции печени до начала лечения. В ходе клинических исследований специальную коррекцию дозы у пациентов с отклонениями показателей функции печени не проводили.

Лица пожилого возраста

Профиль безопасности оксалиплатина, применяемого в монотерапии или в комбинации с фторурацилом у пациентов старше 65 лет, аналогичен профилю у пациентов моложе 65 лет. Коррекции режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Оксалиплатин медак у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены (см. раздел 5.1).

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.

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. Эти два препарата нельзя смешивать в одной инфузионной емкости. Кальция фолинат не должен содержать в своем составе трометамол в качестве вспомогательного вещества и должен разводиться только 5 % раствором декстрозы и никогда не должен разводиться щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

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

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

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратация.

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

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

Инструкции по приготовлению и введению раствора лекарственного препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к оксалиплатину, а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- миелосупрессия (число нейтрофилов менее $2 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) до начала первого курса лечения;
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, см. раздел 5.2);
- беременность;

- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Оксалиплатин медак должен применяться только в специализированных лечебных учреждениях, лечение препаратом должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт проведения цитотоксической химиотерапии.

При лечении оксалиплатином обязателен постоянный контроль развития возможных токсических эффектов.

Лабораторный мониторинг

Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Оксалиплатин медак следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек и печени.

Нарушение функции почек

Необходимы тщательное клиническое наблюдение пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек на предмет возможного развития нежелательных реакций и коррекция дозы оксалиплатина в соответствии с проявлениями токсичности (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

Особое наблюдение должно осуществляться за пациентами с аллергическими проявлениями в анамнезе на другие продукты, содержащие платину. В случае возникновения анафилактических проявлений следует немедленно прекратить инфузию и начать соответствующее симптоматическое лечение. Повторное назначение оксалиплатина таким пациентам противопоказано. Сообщалось о перекрестных реакциях, иногда смертельных, на все соединения платины.

В случае экстравазации оксалиплатина необходимо немедленно прекратить инфузию и начать обычное местное симптоматическое лечение.

Неврологические симптомы

Неврологическую токсичность оксалиплатина необходимо тщательно контролировать, особенно при совместном применении оксалиплатина с другими лекарственными средствами, обладающими специфическими нейротоксическими свойствами. Перед каждым введением и периодически после введения оксалиплатина следует проводить неврологическое обследование.

Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия (см. раздел 4.8), следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение 6 часов.

Периферическая нейропатия

В случае возникновения неврологических симптомов (парестезии, дизестезии) рекомендуется скорректировать дозу оксалиплатина в зависимости от длительности и тяжести этих симптомов:

- Если симптомы длятся дольше 7 дней и создают проблемы, последующую дозу оксалиплатина следует уменьшить с 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 (при лечении метастатического рака) или 75 мг/м^2 (адьювантная терапия);
- Если парестезия **без** функциональных нарушений сохраняется до следующего цикла, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 (при лечении метастатического рака) или 75 мг/м^2 (адьювантная терапия);
- Если парестезия **с** функциональными нарушениями сохраняется до следующего цикла, оксалиплатин необходимо отменить;
- Если указанные симптомы купируются после прекращения терапии оксалиплатином, может быть рассмотрен вопрос возобновления терапии.

Пациентов необходимо проинформировать о возможности устойчивого сохранения симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания лечения. Локализованные умеренные парестезии или парестезии, которые могут мешать функциональной деятельности, могут сохраняться до 3 лет после прекращения лечения по адъювантной схеме.

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)

Случаи развития СЗОЛ были зарегистрированы у пациентов, получавших оксалиплатин в составе комбинированной химиотерапии.

СЗОЛ - редкое, обратимое, быстро развивающееся неврологическое нарушение, которое может включать судороги, повышение артериального давления, головную боль, спутанность сознания, слепоту и другие зрительные и неврологические расстройства (см. раздел 4.8). Подтверждение диагноза СЗОЛ проводится на основании данных визуализации головного мозга, предпочтительно методом МРТ (магнитно-резонансной томографии).

Тошнота, рвота, диарея, обезвоживание и гематологические изменения

Желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся тошнотой и рвотой, требует проведения профилактического и/или терапевтического противорвотного лечения (см. раздел 4.8).

В результате тяжелой диареи и/или рвоты возможно развитие обезвоживания, паралитической кишечной непроходимости, обструкции кишечника, гипокалиемии, метаболического ацидоза и нарушений функции почек, особенно при применении комбинации оксалиплатина совместно с 5-фторурацилом.

Сообщалось о случаях ишемии кишечника, в том числе с летальным исходом, при лечении оксалиплатином. В случае кишечной ишемии следует прекратить лечение оксалиплатином и начать соответствующее лечение (см. раздел 4.8).

В случае проявления гематологической токсичности (число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) начало следующего курса терапии следует отложить до тех пор, пока гематологические показатели не восстановятся до приемлемого уровня. **Перед началом** терапии и **перед каждым последующим курсом** необходимо проведение полного анализа крови с дифференцировкой лейкоцитов. Подавление функции костного мозга может быть аддитивным по отношению к миелосупрессивному воздействию сопутствующей химиотерапии. Пациенты с тяжелой и стойкой миелосупрессией подвержены высокому риску инфекционных осложнений. Сообщалось о случаях сепсиса, нейтропенического сепсиса и септического шока, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших лечение оксалиплатином (см. раздел 4.8). В случае развития любого из этих явлений оксалиплатин необходимо отменить.

Пациенты должны быть соответствующим образом проинформированы о риске диареи/рвоты, мукозита/стоматита и нейтропении после применения оксалиплатина и 5-фторурацила, с тем чтобы они могли немедленно обратиться к лечащему врачу для проведения соответствующего лечения.

В случае развития мукозита/стоматита в сочетании с нейтропенией или без нее следующее введение оксалиплатина следует отложить до купирования мукозита/стоматита до 1 степени тяжести или менее, и/или до тех пор, пока количество нейтрофилов не восстановится до значения $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$.

При комбинации оксалиплатина с 5-фторурацилом (с фолиниевой кислотой или без нее) следует проводить коррекцию дозы, обычно принятую в случаях проявлений токсичности, ассоциированной с 5-фторурацилом.

При развитии диареи 4-й степени (по шкале ВОЗ), нейтропении 3-4-й степени (количество нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, однократным повышением температуры тела $> 38,3^\circ\text{C}$ или устойчивым повышением температуры тела $> 38^\circ\text{C}$ в течение более 1 часа) или тромбоцитопении 3-4-й степени (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) дозу оксалиплатина

следует снизить с 85 мг/м² до 65 мг/м² (лечение метастатического колоректального рака) или 75 мг/м² (адъювантная терапия), в дополнение к необходимому снижению дозы 5-фторурацила.

Легочные расстройства

В случае возникновения таких респираторных симптомов как непродуктивный кашель, одышка, хрипы или рентгенологически подтвержденные легочные инфильтраты, оксалиплатин следует отменить до тех пор, пока дальнейшие исследования легких не позволят исключить интерстициальное заболевание легких (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны крови

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является жизнеугрожающим побочным эффектом (частота его возникновения неизвестна). Оксалиплатин необходимо отменить при появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение концентрации гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение концентрации сывороточного билирубина, сывороточного креатинина, азота мочевины крови или активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа. Сообщалось о развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), включая летальные исходы, при лечении оксалиплатином. При развитии ДВС необходимо прекратить терапию оксалиплатином и провести соответствующее лечение (см. раздел 4.8).

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT может увеличивать риск желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом (см. раздел 4.8). Интервал QT следует тщательно контролировать на регулярной основе до и после введения оксалиплатина. Необходимо применять с осторожностью у пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или при наличии предрасполагающих факторов к удлинению интервала QT, при применении пациентами препаратов, удлиняющих интервал QT, а также при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомagneмизм. В случае удлинения интервала QT лечение оксалиплатином необходимо отменить (см. разделы 4.5 и 4.8).

Рабдомиолиз

Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов, получавших лечение оксалиплатином, в том числе с летальными исходами. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение оксалиплатином должно быть прекращено. В случае подтверждения диагноза рабдомиолиза должны быть приняты соответствующие меры. Рекомендуются соблюдать осторожность при одновременном применении с оксалиплатином лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы 4.5 и 4.8).

Язвы желудочно-кишечного тракта / Язвенное кровотечение в желудочно-кишечном тракте и перфорация

При применении оксалиплатина возможно развитие язвы желудочно-кишечного тракта и потенциальных осложнений, таких как кровотечение желудочно-кишечного тракта и перфорация, которые могут привести к летальному исходу. В случае развития язвы желудочно-кишечного тракта лечение оксалиплатином необходимо прекратить, должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны печени

В случае отклонения от нормы результатов тестов функции печени, спленомегалии или развития портальной гипертензии, не являющихся очевидным следствием метастазов в

печени, следует учитывать возможность очень редко встречающегося медикаментозного поражения сосудов печени.

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.

Женщинам необходимо воздерживаться от беременности во время лечения оксалиплатином и использовать надежные методы контрацепции во время лечения оксалиплатином и в течение 9 месяцев после его окончания (см. раздел 4.6).

Препарат Оксалиплатин медак нельзя вводить внутривенно, поскольку при таком способе введения возможно развитие перитонеального кровотечения.

Иммуносупрессивное действие / Повышенная восприимчивость к инфекциям

Введение живых или живых аттенуированных вакцин пациентам с ослабленным иммунитетом вследствие приема химиотерапевтических препаратов может привести к серьезным или смертельным инфекциям. 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.

При обращении с оксалиплатином должны соблюдаться все обычные рекомендации по обращению с цитотоксическими препаратами. При попадании оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки их следует немедленно и тщательно промыть водой.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

У пациентов, получавших оксалиплатин в дозе 85 мг/м² непосредственно перед введением 5-фторурацила, изменения концентрации 5-фторурацила в крови не отмечалось. Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови *in vitro* не наблюдалось при применении со следующими препаратами: эритромицин, салицилаты, гранисетрон, паклитаксел и вальпроат натрия.

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 (см. раздел 4.4).

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

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

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

Следует избегать вакцинации живыми или живыми аттенуированными вакцинами пациентов, которые проходят терапию оксалиплатином (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Меры контрацепции у мужчин и женщин

В связи с генотоксическим потенциалом оксалиплатина (см. раздел 5.3), женщины детородного возраста должны применять надежные меры контрацепции во время лечения и в течение 9 месяцев после его окончания. Мужчинам следует применять надежные меры 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 противопоказано.

Лактация

Неизвестно, проникает ли оксалиплатин или его метаболиты в грудное молоко. Применение оксалиплатина в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

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

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

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако применение оксалиплатина увеличивает риск возникновения головокружения, тошноты, рвоты и других неврологических симптомов, влияющих на скорость и адекватность реакции и, таким образом, способных снижать способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нарушения зрения, в частности, транзиторная потеря зрения (обратимая после прекращения лечения) могут влиять на способность пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможном воздействии этих явлений на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции при применении оксалиплатина в комбинации с 5-фторурацилом / фолиниевой кислотой (5-FU/FA) отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота и мукозит), системы кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения) и нервной системы (острая и кумулятивная периферическая сенсорная нейропатия). В целом, данные нежелательные явления чаще и с большей степенью тяжести проявляются при сочетании оксалиплатина с 5-FU/FA чем при применении только 5-FU/FA.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлен профиль безопасности терапии оксалиплатином в комбинации с 5-фторурацилом / фолиниевой кислотой, основанный на данных клинических исследований и пострегистрационного опыта применения (нежелательные реакции со знаком «*»). Частота развития перечисленных ниже нежелательных реакций определена в соответствии со следующей градацией: 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, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Комбинированная терапия оксалиплатином и 5-фторурацилом/ фолиниевой кислотой (данные клинических исследований и постмаркетингового опыта применения)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции
	Часто	Ринит, инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис**
	Нечасто	Сепсис**
	Частота неизвестна	Септический шок***
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия ¹ , нейтропения ¹ , тромбоцитопения ¹ , лейкопения ¹ , лимфопения ¹
	Часто	Фебрильная нейтропения ²
	Редко	Иммуноаллергическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия***, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) (см. раздел 4.4)**
	Частота неизвестна	Гемолитико-уремический синдром (ГУС)*, аутоиммунная панцитопения*, панцитопения*, вторичный лейкоз*
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Аллергия/ аллергические реакции, развивающиеся главным образом во время проведения инфузии, иногда с летальным исходом**
	Часто	Аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит; анафилактические или анафилактоидные реакции, включая бронхоспазм, ощущение болей в грудной клетке, ангиоотек, снижение артериального давления и анафилактический шок ³
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Анорексия, гипергликемия, гипокалиемия, гипернатриемия
	Часто	Дегидратация, гипокальциемия
	Нечасто	Метаболический ацидоз
Психические нарушения	Часто	Депрессия, бессонница
	Нечасто	Нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Острые нейросенсорные проявления ⁴ , нарушение чувствительности, периферическая сенсорная нейропатия, включая дизестезию или парестезию конечностей ⁵ , дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений), головная боль
	Часто	Головокружение, неврит моторных нервов, менингизм

		Редко	Дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) (см. раздел 4.4)
		Частота неизвестна	Судороги*, цереброваскулярные нарушения ишемического и геморрагического типа*
Нарушения стороны органа зрения	со	Часто	Конъюнктивит, нарушение зрения
		Редко	Преходящее снижение остроты зрения, сужение полей зрения, неврит зрительного нерва, преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения
Нарушения стороны органа слуха и лабиринта	со	Нечасто	Ототоксичность
		Редко	Глухота
Нарушения стороны сердца	со	Частота неизвестна	Удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»***; у пациентов, получающих терапию оксалиплатином в комбинации с 5-фторурацилом и бевацизумабом – острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда, коронарный спазм и стенокардию (см. раздел 4.4)*
Нарушения стороны сосудов	со	Часто	Кровоизлияния, «приливы», тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления
Нарушения стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	со	Очень часто	Одышка, кашель, носовое кровотечение
		Часто	Икота, легочная эмболия
		Редко	Интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом, легочный фиброз (см. раздел 4.4)
		Частота неизвестна	Ларингоспазм*, пневмония*** и бронхопневмония***
Нарушения стороны желудочно-кишечного тракта	со	Очень часто	Тошнота ⁶ , диарея ⁶ , рвота ⁶ , запор ⁶ , стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек), боли в животе
		Часто	Диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки
		Нечасто	Кишечная непроходимость ⁶ , обструкция кишечника ⁶
		Редко	Колит (включая псевдомембранозный колит, вызываемый <i>Clostridium difficile</i>), панкреатит
		Частота неизвестна	Ишемия кишечника (см. раздел 4.4)***, язва желудочно-кишечного тракта и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (см. раздел 4.4)***, эзофагит*
Нарушения	со	Очень редко	Синдром печеночной синусоидальной

стороны печени и желчевыводящих путей		обструкции (веноокклюзионная болезнь печени) ⁷⁴⁾ или патологические проявления, связанные с данным поражением печени (включая пелиоз печени, узловую регенераторную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз)
	Частота неизвестна	Очаговая узловая гиперплазия*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Поражение кожи, алопеция
	Часто	Шелушение кожи (например, ладонно-подошвенный синдром), эритематозная сыпь, сыпь, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей
	Частота неизвестна	Аллергический васкулит*
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто	Боли в спине
	Часто	Артралгия, боль в костях
	Частота неизвестна	Рабдомиолиз (см. раздел 4.4)*.***
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	Повышенная утомляемость ⁸ , лихорадка, озноб (дрожь) из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее) или, возможно, вследствие иммунологических механизмов ⁸ , астения ⁸ , боль ⁸ , реакции в месте введения ⁸
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение активности «печеночных» аминотрансфераз, повышение щелочной фосфатазы в крови, гипербилирубинемия, повышение лактатдегидрогеназы в крови и повышение массы тела (при проведении адъювантной терапии)
	Часто	Гиперкреатининемия, снижение массы тела (при метастатической терапии)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Падения и связанные с падением травмы

** Включая летальные исходы.

*** Микроангиопатическая гемолитическая анемия, ассоциированная с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), или Кумбс-положительная гемолитическая анемия (см. раздел 4.4).

¹ Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении оксалиплатином (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с 5-фторурацилом +/- кальция фолинатом по сравнению с монотерапией оксалиплатином в дозе 130 мг/м² каждые 3 недели, например, возрастает 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 < 50000 /мкл) возникали с одинаковой частотой (< 5 % пациентов, когда оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом), Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов < 1000 /мкл) возникала с большей частотой при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией оксалиплатином (40 % по сравнению с < 3 % пациентов).

² Частый нейтропенический сепсис, включая летальные исходы.

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, 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/удушья без каких-либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии), ларингоспазма или бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания). Хотя в таких случаях назначают антигистаминные препараты и бронходилататоры, данные симптомы обычно быстро купируются даже без проведения лечения. Увеличение времени инфузии помогает уменьшить частоту возникновения данных симптомов (см. раздел 4.4).

Другие редко встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, как ассоциирующиеся с вышеперечисленными нежелательными явлениями, так и встречающиеся изолированно: птоз; диплопия (двоение изображения); 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 сдавливания / ощущение давления / дискомфорт / боль в глотке или грудной клетке.

⁵ Лимитирующей токсичностью оксалиплатина является неврологическая токсичность. Она проявляется главным образом в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией конечностей 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/м^2 (например, 10 циклов) составляет около 10 %, для кумулятивной дозы 1020 мг/м^2 (например, 12 циклов) - около 20 %. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения. При адъювантной терапии рака ободочной кишки через 6 месяцев после окончания лечения у 87 % пациентов симптомы отсутствовали или были слабо выражены. В ходе наблюдения

продолжительностью до 3 лет примерно у 3 % пациентов сохранялись локализованные парестезии умеренной интенсивности (2,3 %) или парестезии, способные нарушать функциональную активность (0,5 %).

⁶ Тяжелые диарея и/или рвота могут вызвать развитие дегидратации, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника, гипокалиемии, метаболического ацидоза, нарушения функции почек, особенно при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом.

⁷ Синдром печеночной синусоидальной обструкции, также известный под названием веноокклюзионной 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» аминотрансфераз.

⁸ Сообщалось о развитии реакций в месте введения, включая боль, гиперемию, отек, тромбоз. Экстравазация также может приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз, особенно при введении оксалиплатина в периферическую вену (см. раздел 4.4).

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 сообщений о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

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

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Более выраженное проявление побочных эффектов.

Лечение

Антидот к оксалиплатину не известен. Рекомендуется мониторинг гематологических показателей и симптоматическая терапия.

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 1,2-диаминоциклогексаном и оксалатной группой. Оксалиплатин обладает широким спектром цитотоксического действия в отношении различных моделей опухолей, включая колоректальный рак человека, проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдается синергичное цитотоксическое действие.

Исследования механизма действия оксалиплатина, хотя и не до конца оформленные, подтверждают, что водные производные оксалиплатина, образующиеся в результате биотрансформации, взаимодействуют с ДНК с образованием меж- и внутритяжевых поперечных мостиков, результатом чего является подавление синтеза ДНК, приводящее к цитотоксическому и противоопухолевому эффектам.

Клиническая эффективность и безопасность

Метастатический колоректальный рак (комбинация оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолином и бевацизумабом)

Эффективность оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолином (FOLFOX) и бевацизумабом при метастатическом колоректальном раке была оценена в двух клинических исследованиях, в качестве химиотерапии первой линии (исследование TREE) и химиотерапии второй линии (исследование ECOG).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

В организме оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не определяется в неизменном виде в плазме к концу 2-часовой инфузии, 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 оксалиплатина, связанного с этими матрицами, приближается к периоду полужизни эритроцитов и сывороточного альбумина. После введения в дозе 85 мг/м² каждые 2 недели или 130 мг/м² каждые 3 недели аккумуляции в ультрафильтрате плазмы не наблюдалось, устойчивая концентрация в этой матрице достигалась в течение 1 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 и выводится с мочой в течение первых 48 часов. Ко дню 5 около 54 % всей дозы обнаруживается в моче и менее 3 % - в кале.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

Раствор оксалиплатина нельзя смешивать в одной емкости или в одной инфузионной системе с другими препаратами. Препарат Оксалиплатин медак и препараты фолиниевой кислоты (кальция фолината, динатрия фолината) нельзя смешивать в одной инфузионной емкости.

Оксалиплатин можно вводить вместе с фолиниевой кислотой при помощи Y-образной инфузионной системы (см. раздел 6.6).

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с щелочными препаратами и растворами (в особенности с фторурацилом, трометамолом, препаратами фолиниевой кислоты и кальция фолината, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества). Щелочные препараты и растворы негативно влияют на стабильность оксалиплатина (см. раздел 6.6).

Нельзя использовать для разбавления препарата или для приготовления инфузионного раствора раствор натрия хлорида и какие-либо растворы, содержащие хлориды (включая кальция, калия и натрия хлориды).

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Раствор следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре 15 - 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл.

По 50 мг/10 мл, 100 мг/20 мл или 200 мг/40 мл в бесцветном стеклянном флаконе, укупоренном пробкой из хлоробутиловой резины с алюминиевой обкаткой и полимерной защитной крышкой. На флакон наклеивается этикетка.

Один флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Обращение с этим цитотоксическим препаратом требует со стороны медицинского персонала принятия всех мер предосторожности, гарантирующих защиту работника и его окружения.

Руководство по обращению с препаратом

Приготовление инъекционных растворов цитотоксических препаратов должно осуществляться квалифицированным специалистом, обладающим знаниями в отношении используемых лекарственных средств, в условиях, гарантирующих целостность препарата, защиту окружающей среды и, в частности, защиту персонала, работающего с лекарственными средствами, в соответствии с правилами, принятыми в лечебном учреждении.

Для данных целей необходима специально выделенная зона подготовки препаратов, в которой запрещено курить, есть и пить. Персонал должен быть обеспечен соответствующими средствами, в частности халатами с длинными рукавами, защитными масками, шапочками, защитными очками, стерильными одноразовыми перчатками, контейнерами и мешками для сбора отходов, поверхности в рабочей зоне должны иметь защитное покрытие. С экскрементами и рвотой следует обращаться с осторожностью.

Беременные женщины должны быть предупреждены о необходимости избегать обращения с цитотоксическими веществами.

Разбитая тара является контаминированными отходами, необходимо обращаться с ней с теми же мерами предосторожностями. Контаминированные отходы следует сжигать в жестких контейнерах с соответствующей маркировкой. См. ниже подраздел «Утилизация».

В случае контакта концентрата оксалиплатина или инфузионного раствора с кожей следует немедленно и тщательно промыть место контакта водой. В случае контакта концентрата оксалиплатина или инфузионного раствора со слизистыми оболочками необходимо немедленно и тщательно промыть место контакта водой.

Инструкция по приготовлению и введению раствора

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

Препарат разбавляют 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.

Раствор для инфузий следует ввести сразу после приготовления.

Для приготовления раствора препарата должны применяться только рекомендованные растворители.

Нельзя применять препарат неразбавленным.

Нельзя использовать для разбавления препарата или для приготовления инфузионного раствора раствор натрия хлорида и какие-либо растворы, содержащие хлориды.

Не смешивать в одной емкости или в одной инфузионной системе с другими препаратами (в особенности с фторурацилом, щелочными растворами, трометамолом и препаратами кальция фолината, содержащими трометамол в своем составе).

Терапия оксалиплатином может проводиться в сочетании с инфузиями препаратов фолиниевой кислоты (кальция фолината, динатрия фолината), при этом разные препараты не следует смешивать в одной емкости для инфузий. Фолиниевая кислота не должна содержать трометамол, ее следует разводить исключительно 5 % раствором декстрозы, и ни в коем случае не следует использовать растворы, содержащие хлориды или щелочные растворы.

Вводимый раствор препарата должен быть прозрачным и не содержать нерастворенных частиц. В противном случае раствор препарата применять нельзя.

Приготовленный раствор предназначен только для однократного применения.
Неиспользованный раствор препарата должен быть утилизирован.
Препарат следует вводить внутривенно через центральный или периферический венозный катетер инфузионно в течение 2-6 часов.
В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно прекращено.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы, а также все материалы, использованные для его разведения и введения, следует уничтожить (утилизировать) в соответствии со стандартными процедурами лечебного учреждения, принятыми в отношении обращения с цитотоксическими веществами, в соответствии с требованиями законодательства государств-членов Евразийского экономического союза, регулирующим утилизацию опасных отходов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия
медак ГмбХ (medac GmbH)
Театрштрассе 6, 22880 Ведель (Theaterstrasse 6, 22880 Wedel)
Тел.: +49 4103 8006-0
Факс: +49 4103 8006-100
Адрес электронной почты: contact@medac.de

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация
ООО «КорФарма»
121087 Москва, ул. Баркляя, д.6, стр. 5, оф. 417
Тел.: + 7 (495) 971-32-91
Адрес электронной почты: ds@corepharma.ru

В Республике Казахстан

Республика Казахстан
ТОО «Wedel pharma»
050060, Алматы, ул. Манаша Козыбаева, д. 8, офис 54
Тел.: +7 727 395 7026
Адрес электронной почты: info@wedelpharma.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008727)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Оксалиплатин медак доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза.