

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

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

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

Оксалиплатин-АМЕДАРТ, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Оксалиплатин-АМЕДАРТ, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

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

Каждый флакон вместимостью 10 мл содержит 50 мг оксалиплатина.

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

Каждый флакон вместимостью 20 мл содержит 100 мг оксалиплатина.

Оксалиплатин-АМЕДАРТ, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон вместимостью 30 мл содержит 150 мг оксалиплатина.

Оксалиплатин-АМЕДАРТ, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон вместимостью 50 мл содержит 200 мг оксалиплатина.

Каждый мл концентрата после первоначального растворения содержит 5 мг оксалиплатина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированная уплотненная масса или порошок белого, или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Оксалиплатин-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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

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

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

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

Лечение рака яичников: внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в 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 режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$) после цикла химиотерапии или до начала лечения (до первого цикла лечения) проведение следующего цикла или первого цикла откладывают до восстановления количества форменных элементов крови до приемлемых значений (до количества нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$). До начала лечения и перед каждым следующим циклом должен проводиться общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов $< 1 \times 10^9/\text{л}$] с однократным повышением температуры тела $> 38,3^\circ\text{C}$ или устойчивым повышением температуры тела $> 38^\circ\text{C}$ в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей и доза препарата 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 почечной недостаточностью

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

Пациенты с нарушениями 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-АМЕДАРТ у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно, инфузионно.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

При комбинации с фторурацилом инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.

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

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить (см. раздел 4.4).

Гипергидратация при применении оксалиплатина не требуется.

Повторное введение оксалиплатина проводят, только если количество нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$.

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

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к оксалиплатину или к другим производным платины или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);

- Миелосупрессия (число нейтрофилов менее 2000/мкл и/или тромбоцитов менее 100000/мкл) до начала первого курса лечения;
- Периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения;
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематологическая токсичность

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

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

Функция почек и печени

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

В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек средней тяжести, рекомендовано перед применением препарата тщательно соотнести риск и пользу. У пациентов данной группы необходимо строго контролировать функцию почек и корректировать дозу оксалиплатина в соответствии с проявлениями токсичности.

Реакции гиперчувствительности

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

Нейротоксичность

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

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

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

Дизестезия

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

Функция легких

При появлении не поддающихся другому объяснению симптомов со стороны дыхательной системы (сухой кашель, одышка, хрипы или выявление инфильтрации легких при рентгенологическом исследовании) лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения с помощью дополнительных исследований наличия интерстициального поражения легких.

Желудочно-кишечная токсичность

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой, может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных средств. С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Оксалиплатин-АМЕДАРТ и фторурацила.

Пациенты должны быть подробно проинформированы о возможности развития диареи/рвоты и нейтропении после применения оксалиплатина в комбинации с фторурацилом с рекомендацией при их появлении немедленно обратиться к своему лечащему врачу для срочного получения необходимого лечения по поводу развития указанных симптомов.

Ишемия кишечника

При применении препарата оксалиплатин сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, включая летальные исходы. В случае развития ишемии кишечника следует

прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

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

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии

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

Сепсис

При лечении оксалиплатином сообщалось о развитии таких 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.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

При применении препарата оксалиплатин 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 (ГУС)

Гемолитико-уремический синдром является жизнеугрожающим побочным эффектом.

Применение оксалиплатина должно быть прекращено при появлении первых симптомов микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение концентраций билирубина, креатинина, азота мочевины, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови.

Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа.

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени или развития портальной гипертензии, не являющихся с очевидностью следствием наличия

метастазов в печени, следует обследовать пациента на предмет очень редко встречающегося поражения печеночных сосудов, вызываемого оксалиплатином.

Удлинение интервала QT

При применении оксалиплатина возможно развитие удлинения интервала QT (см. раздел 4.8), которое может привести к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом. У пациентов, в анамнезе которых, отмечалось удлинение интервала QT, или пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT; при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомagneмизм) препарат Оксалиплатин-АМЕДАРТ следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.

Острый коронарный синдром

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-АМЕДАРТ 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 препарата оксалиплатин отмечалось развитие рабдомиолиза, включая летальные исходы. В случае появления боли в мышцах и отека в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение препаратом Оксалиплатин-АМЕДАРТ должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с препаратом Оксалиплатин-АМЕДАРТ лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы 4.5 и 4.8).

Язва двенадцатиперстной кишки

При применении препарата Оксалиплатин-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (из-за риска развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»). В случае комбинации с такими лекарственными средствами необходимо тщательно контролировать интервал QT при проведении ЭКГ (см. раздел 4.4).

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

У пациентов, получающих Оксалиплатин-АМЕДАРТ в дозе 85 мг/м² непосредственно перед введением фторурацила, не наблюдалось изменений в концентрациях фторурацила в крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с детородным потенциалом и мужчинам во время лечения оксалиплатином и после окончания лечения в течение 4 месяцев для женщин и 6 месяцев для мужчин следует использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

В настоящее время отсутствует информация по безопасности применения оксалиплатина у беременных женщин. На основании результатов доклинических исследований, предполагается, что препарат Оксалиплатин-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ не рекомендуется.

Лактация

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

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. Однако применение оксалиплатина увеличивает риск возникновения головокружения, тошноты, рвоты и других неврологических симптомов, влияющих на скорость и адекватность реакции, которые могут оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Нарушения зрения, в особенности преходящая потеря зрения (обратимая после отмены терапии) могут представлять опасность для пациентов при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможном влиянии этих явлений на их способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/ кальция фолином являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, мукозит), системы кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения) и нервной системы (острая и кумулятивная периферическая сенсорная нейропатия). В целом, данные нарушения чаще и с большей степенью тяжести проявляются при сочетании оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/ кальция фолином, 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 ($> 1/10\,000$, но $< 1/1000$), 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)*
	нейтропенический сепсис (включая летальные исходы)				
	ринит				
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
анемия ¹	фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень)		иммуноаллергическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения		гемолитико-уремический синдром*
нейтропения ¹			диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см. раздел 4.4)		аутоиммунная панцитопения*
тромбоцитопения ¹					панцитопения*
лейкопения ¹					вторичная лейкемия*
лимфопения ¹					
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
аллергические	анафилакти-				отсроченная

реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит	ческие реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в грудной клетке, анафилактический шок				реакция гиперчувствительности
<i>Нарушение метаболизма и питания</i>					
анорексия	гипокальциемия	метаболический ацидоз ⁴			
гипергликемия	дегидратация ⁴				
гипернатриемия					
Гипокалиемия ⁴					
<i>Психические нарушения</i>					
	депрессия	нервозность			
	бессонница				
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
острые нейросенсорные проявления ²	головокружение		дизартрия		судороги*
дизестезия или парестезия конечностей ³	менингизм		исчезновение глубоких сухожильных рефлексов		цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа*
дизестезия ³	неврит моторных нервов		симптом Лермитта		
периферическая сенсорная нейропатия ³			синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии		

			(см. раздел 4.4)		
дисгевзия					
головная боль					
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
	конъюнктивит		преходящее 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, вызываемый <i>Clostridium difficile</i>		ишемия кишечника (включая летальные исходы)* (см. раздел 4.4)
рвота ⁴	гастроэзофагеальная	обструкция кишеч-	панкреатит		эзофагит*

	рефлюксная болезнь	ника ⁴			
диарея ⁴	желудочно- кишечное кровотечение				язва двенадцати- перстной 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 синусои- дальной обструкции (вено- окклюзион- ная болезнь печени) ⁵	
<i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
поражение кожи	алопеция				гиперчувстви- тельный васкулит*
	эритематоз- ная сыпь				
	сыпь				
	шелушение кожи (ладонно- подошвенный 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 канальцевый некроз	
	дизурия			острый интерстициальный нефрит	
	изменение частоты мочеиспускания			острая почечная недостаточность	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
повышенная утомляемость ⁷					
лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее), или, возможно, вследствие иммунологических механизмов ⁷					
астения ⁷					
реакции в месте введения ⁷					
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение уровня	гиперкреатинемия				

щелочной фосфатазы					
гипербилирубинемия	снижение массы тела				
повышение активности лактатдегидрогеназы					
повышение массы тела					
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>					
	падения и связанные с падением травмы*				

¹ Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении оксалиплатином (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом +/- кальция 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 < 50x10⁹/л) возникали с одинаковой частотой (< 5 % пациентов, когда оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом).

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов < 1x10⁹/л) возникала с большей частотой при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией оксалиплатином (40 % по сравнению с < 3 % пациентов).

² Эти симптомы обычно возникают в конце 2-х часовой инфузии оксалиплатина или в течение нескольких часов после введения препарата и самостоятельно уменьшаются в течение нескольких следующих часов или дней и часто вновь возникают в последующих циклах. Они могут возникать или усиливаться при воздействии низких температур или холодных предметов. Обычно они выражаются в появлении преходящей парестезии, дизестезии и гипестезии.

Острый синдром гортанно-глоточной дизестезии возникает у 1-2 % пациентов и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки/ощущения удушья без каких-либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии), или же ларингоспазма или бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания).

В таких случаях назначают антигистаминные препараты и бронходилататоры, однако данные симптомы быстро обратимы даже при отсутствии лечения. Увеличение

продолжительности инфузии способствует снижению частоты данных симптомов.

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

³ Лимитирующей токсичностью оксалиплатина является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85 % - 95 % пациентов). Длительность этих симптомов (выраженность которых обычно уменьшается между циклами лечения) возрастает с увеличением количества проведенных циклов терапии. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел 4.2, «Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы 850 мг/м² (10 циклов) составляет около 10 %, для кумулятивной дозы 1020 мг/м² (12 циклов) - около 20 %. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются или полностью исчезают после прекращения лечения. При адъювантном лечении рака ободочной кишки через 6 месяцев после прекращения терапии у 87 % пациентов данные симптомы отсутствовали либо были легко выраженными. Через 3 года у около 3 % пациентов наблюдались либо сохраняющиеся локализованные парестезии умеренной интенсивности (2,3 %), либо парестезии, способные влиять на функциональную активность (0,5 %).

⁴ С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника, нарушений функции почек, особенно при применении

комбинации оксалиплатина и фторурацила.

⁵ Синдром печеночной синусоидальной обструкции или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут быть портальная гипертензия и/или повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

⁶ В случае появления 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 вены 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).

* Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационный период.

Комбинированная терапия оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолином (FOLFOX) и бевацизумабом

Безопасность применения комбинации оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолином (FOLFOX) и бевацизумабом в качестве терапии первой линии была оценена у 71 пациента с метастатическим колоректальным раком (исследование TREE).

В дополнение к нежелательным реакциям, ожидаемым в результате применения режима FOLFOX, нежелательные реакции при комбинации FOLFOX с бевацизумабом включали: кровотечения, протеинурию, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальную гипертензию.

Для более подробной информации, касающейся безопасности применения бевацизумаба, см. соответствующую инструкцию по применению этого препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки можно ожидать более выраженного проявления побочных эффектов.

Лечение

Антидот к оксалиплатину не известен. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, мониторинг 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 внутритяжевых мостиков, подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксичности и противоопухолевому эффекту.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Эффективность оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолином (FOLFOX) и бевацизумабом при метастатическом колоректальном раке была оценена в

двух клинических исследованиях, в качестве химиотерапии первой линии (исследование TREE) и химиотерапии второй линии (исследование ECOG).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме крови уже к концу его 2-х часового введения. При этом 15 % введенной платины находится в крови, а остальные 85 % быстро распределяются по тканям или выводятся почками.

Необратимое связывание платины с эритроцитами и компонентами плазмы приводит к тому, что период полужизни связанного оксалиплатина приближается к периоду полужизни эритроцитов и сывороточного альбумина. После введения в дозе 85 мг/м² каждые две недели или 130 мг/м² каждые три недели аккумуляции в ультрафильтрате плазмы не наблюдалось, устойчивая концентрация в этой матрице достигалась в течение первого цикла. Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность, как правило, низкая.

Биотрансформация

Оксалиплатин подвергается обширной биотрансформации, и в 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 монохлор-, дихлор- и диаква-диаминоциклогексановую (DACH) платину, вместе с рядом неактивных конъюгатов.

Элиминация

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

Почечная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат.

6.2. Несовместимость

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

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

Препарат Оксалиплатин-АМЕДАРТ и кальция фолинат нельзя смешивать в одной инфузионной емкости.

Кальция фолинат не должен содержать в своем составе триметамол в качестве вспомогательного вещества и должен разводиться только 5 % раствором декстрозы и никогда не должен разводиться щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Оксалиплатин может применяться совместно с фолиниевой кислотой при помощи Y-образной инфузионной системы.

Не использовать оборудование для внутривенного вливания, содержащее алюминий (см. раздел 4.5).

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C не более 24 часов.

Не замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг оксалиплатина во флакон из бесцветного стекла (Тип I), объемом 10 мл, 20 мл, 30 мл или 50 мл, укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в пачку из картона.

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

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

Работы необходимо проводить в специально отведенном для этого месте. В данной зоне запрещено курить, принимать пищу и пить. Работники при обращении с препаратом должны использовать соответствующие материалы и одежду, в частности, халаты с длинными рукавами, защитные маски, головные уборы, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, защитные покрытия для рабочей зоны, специальные контейнеры и мешки для сбора отходов. Необходимо проявлять осторожность при обращении с каловыми и рвотными массами.

Беременные женщины должны быть предупреждены о необходимости избегать обращения с являющимся цитотоксичным оксалиплатином. В случае контакта концентрата или инфузионного раствора оксалиплатина с кожными покровами необходимо немедленно и тщательно промыть место контакта водой. В случае контакта концентрата или инфузионного раствора оксалиплатина со слизистыми оболочками необходимо немедленно и тщательно промыть соответствующие участки водой.

Правила приготовления раствора

Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители. Не разводить 0,9 % раствором натрия хлорида и не смешивать с другими щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами (см. раздел 6.2).

Для растворения лиофилизата следует использовать воду для инъекций или 5% раствор декстрозы, получая раствор с концентрацией 5 мг/мл оксалиплатина, при этом во флакон 50 мг оксалиплатина вводят 10 мл растворителя, во флакон 100 мг - 20 мл растворителя, во флакон 150 мг - 30 мл растворителя, во флакон 200 мг - 40 мл растворителя. Препарат нельзя вводить неразбавленным!

Сразу же после растворения препарата следует приступить к приготовлению инфузионного раствора. Для этого восстановленный раствор разбавляют 250 - 500 мл 5 % раствора декстрозы для получения концентрации не менее 0,2 мг/мл.

Раствор для инфузий рекомендуется ввести сразу после приготовления.

Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению. Вводить пациенту можно только прозрачный раствор.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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