

НД РБ

1431Б-2020



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОКСАЛИПЛАТИН, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг или 100 мг.

Международное непатентованное наименование

Oxaliplatin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит *действующее вещество*: оксалиплатин – 50 мг или 100 мг.
Список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.
Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Оксалиплатин, в комбинации с 5-фторурацилом (5-FU) и фолиновой кислотой (FA), показан для:

- адъювантного лечения колоректального рака III стадии (С по Дьюку) после радикальной резекции первичной опухоли;
- лечения метастазирующего колоректального рака.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Приготовление растворов для инфузий цитотоксических веществ должно проводиться в предназначенном для этих целей помещении специально обученными специалистами, знакомыми с используемыми лекарственными препаратами, в условиях, обеспечивающих защиту окружающей среды и здоровья работающего с ними персонала (см. раздел 6.6).

Режим дозирования

Оксалиплатин применяется только у взрослых.

Адъювантная терапия колоректального рака: рекомендуемая доза оксалиплатина составляет 85 мг/м^2 внутривенно, 1 раз в 2 недели в течение 12 циклов (6 месяцев).

Лечение метастатического колоректального рака: рекомендуемая доза оксалиплатина составляет 85 мг/м^2 внутривенно, 1 раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или проявления симптомов непереносимой токсичности.

Коррекция дозы должна проводиться с учетом переносимости (см. раздел 4.4).

Оксалиплатин обычно применяется в виде 2-6-часовой внутривенной инфузий в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл) с концентрацией не менее 0,20 и не более 0,70 мг/мл; при этом 0,70 мг/мл является самой высокой концентрацией в клинической практике для дозы оксалиплатина 85 мг/м^2 .

Чаще всего оксалиплатин применяют в виде непрерывной инфузии в комбинации с 5-фторурацилом. Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Противопоказано применение препарата оксалиплатина у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (см. разделы 4.3 и 5.2).

У пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек рекомендуемая доза составляет 85 мг/м² (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пожилые люди (≥ 65 лет)

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

Дети

Оксалиплатин не показан для применения у детей. Эффективность оксалиплатина в качестве монотерапии солидных опухолей в педиатрической практике не установлена (см. раздел 5.1).

Способ введения

Для внутривенного введения.

Применение оксалиплатина не требует гипергидратации.

Оксалиплатин разбавляют 5% раствором глюкозы (50 мг/мл) до получения 250-500 мл раствора с концентрацией не менее 0,2 мг/мл. Инфузионный раствор следует вводить в центральную венозную линию или в периферическую вену в течение 2-6 часов, и всегда до введения 5-фторурацила.

В случае экстравазации введение оксалиплатина следует прекратить.

Правила приготовления и применения раствора для инфузий

Восстановленный препарат должен быть разбавлен перед применением. Для приготовления раствора для инфузии следует использовать только 5% раствор глюкозы (см. раздел 6.6).

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу в анамнезе или другим компонентам препарата (см. раздел 6.1);
- миелосупрессия до начала первого курса лечения (число нейтрофилов $< 2 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л);
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения;
- тяжелые нарушения 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

Введение оксалиплатина следует осуществлять только в специализированных онкологических отделениях и только под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.

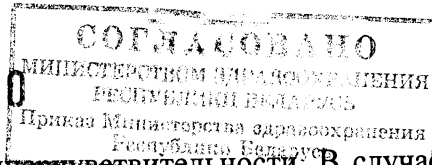
Нарушение функции почек

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью необходимо контролировать функцию почек на предмет возникновения возможных нежелательных реакций, а дозу корректировать в соответствии с токсичностью (см. раздел 5.2).

Реакции гиперчувствительности

Пациентов с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе

14316-2020



необходимо контролировать на наличие симптомов гиперчувствительности. В случае реакции, подобной анафилактической, инфузия должна быть немедленно прервана и назначено соответствующее симптоматическое лечение. Повторное введение оксалиплатина таким пациентам противопоказано. Сообщалось о перекрестных реакциях, иногда со смертельным исходом, ко всем соединениям платины.

Экстравазация

В случае экстравазации оксалиплатина инфузия должна быть немедленно прекращена и начато обычное местное симптоматическое лечение.

Нарушения со стороны нервной системы

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.

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 – проявлений периферической сенсорной нейропатии) рекомендуются следующие изменения режима дозирования, исходя из их продолжительности и выраженности:

- при симптомах нейротоксичности, вызывающих боль, продолжительностью более чем 7 дней, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 при терапии диссеминированного колоректального рака и до 75 мг/м^2 при адьювантной терапии;
- при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до следующего цикла, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 при терапии метастазирующего колоректального рака и до 75 мг/м^2 при адьювантной терапии;
- при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, оксалиплатин должен быть отменен;
- при уменьшении выраженности симптомов нейротоксичности после отмены оксалиплатина, можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии, которые могут препятствовать функциональной активности, могут присутствовать до 3 лет после окончания лечения по схеме адьювантного применения препарата.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

У пациентов, которые получали оксалиплатин в составе комбинированной химиотерапии, были отмечены случаи развития синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ). СОЗЛ является редким обратимым неврологическим состоянием, которое развивается остро и может сопровождаться судорогами, артериальной гипертензией, головной болью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими расстройствами (см. раздел 4.8). Диагноз СОЗЛ подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

Тошнота, рвота, диарея, дегидратация и гематологические изменения

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой, может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных препаратов (см. раздел 4.8).

14316-2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬГенерал-майор Министр здравоохранения
Республики Беларусь

С тяжелой диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата оксалиплатин и фторурацила.

– При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, включая летальные исходы. В случае развития ишемии кишечника следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующее лечение мероприятия (см. раздел 4.8).

В случае гематологических нарушений (нейтрофилы $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$), введение следующего курса терапии следует отложить до тех пор, пока гематологические показатели не вернуться к приемлемым значениям. Анализ крови с дифференциальным определением лейкоцитов следует проводить до начала лечения и перед каждым последующим курсом.

Пациенты должны быть подробно проинформированы о возможности развития диареи/рвоты, мукозита/стоматита, 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.

При развитии стоматита и/или мукозитов, с или без нейтропении, следует отложить следующий курс введения оксалиплатина до их купирования или, по крайней мере, снижения проявлений токсичности до 1 степени и менее и/или увеличения количества нейтрофилов до значений $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$.

– 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).

При диарее 4 степени, нейтропении 3-4 степени (количество нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестного происхождения без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции с абсолютным количеством нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, температурой $>38,3^\circ\text{C}$ или при постоянной температуре $>38^\circ\text{C}$ в течение более одного часа) или тромбоцитопении 3-4 степени (количество тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$), доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 до 65 мг/м² (метастатическая схема лечения) или до 75 мг/м² (адьювантная схема лечения), в дополнение к снижению дозы 5-фторурацила.

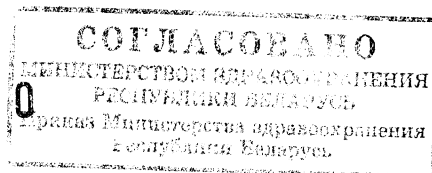
Нарушения со стороны органов дыхания

При появлении таких симптомов, как сухой кашель, диспноэ, хрипы или выявлении легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании, лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита или легочного фиброза (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны органов кроветворения

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является опасной для жизни нежелательной реакцией (частота неизвестна). Применение оксалиплатина должно быть прекращено при появлении первых симптомов микроангиопатической гемолитической анемии (быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение концентрации билирубина, креатинина, азота, мочевины, активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови). Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа.

При лечении оксалиплатином сообщалось о диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (ДВС), включая летальные исходы. При развитии данного состояния лечение оксалиплатином следует прекратить и назначить соответствующее лечение



(см. раздел 4.8)

Удлинение интервала QT

При применении оксалиплатина возможно развитие удлинения интервала QT, которое может привести к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт", возможно с летальным исходом (см. раздел 4.8). 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, гипомagneмизм) оксалиплатин следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить (см. разделы 4.5 и 4.8).

Рабдомиолиз

При применении оксалиплатина отмечалось развитие рабдомиолиза, включая летальные исходы. В случае появления боли в мышцах и отека в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение препаратом должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиз подтвердился, то должно быть назначено соответствующее лечение. При этом рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с оксалиплатином лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы 4.5 и 4.8).

Влияние на желудочно-кишечный тракт

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

При развитии кровотечения или язвы желудочно-кишечного тракта, препарат необходимо отменить и назначить соответствующее лечение (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны печени

При изменениях в результатах функциональных проб печени или при появлении симптомов портальной гипертензии, которая не является результатом метастазов в печени, необходимо учесть возможность развития единичных случаев поражения сосудов печени, вызванных применением препарата.

Иммуносупрессивные эффекты/повышенная восприимчивость к инфекциям

Введение живых или живых аттенуированных вакцин пациентам с ослабленным иммунитетом из-за применения химиотерапевтических препаратов может привести к развитию серьезных или смертельных инфекций. Пациентам, получающим лечение оксалиплатином, следует избегать вакцинации живой или живой аттенуированной вакциной. Возможно введение убитых или инактивированных вакцин; однако иммунный ответ на такую вакцину может быть снижен.

Применение при беременности

См. раздел 4.6.

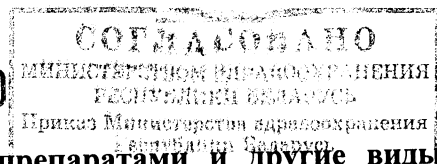
Влияние на репродуктивную функцию

В доклинических исследованиях оксалиплатина наблюдались генотоксические эффекты. Таким образом, мужчинам, получающим лечение оксалиплатином, рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка в процессе лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии, а также проконсультироваться о возможности консервации спермы до начала терапии, поскольку оксалиплатин может привести к необратимым эффектам на репродуктивную функцию.

Женщинам во время лечения оксалиплатином следует избегать беременности и использовать надежные способы контрацепции (см. раздел 4.6).

Возможно развитие перитонеального кровотечения при внутрибрюшинном введении оксалиплатина (введение не по назначению).

14316-2020



4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При введении разовой дозы 85 мг/м² оксалиплатина непосредственно перед применением 5-фторурацила не наблюдалось изменений в уровне экспозиции 5-фторурацила.

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении оксалиплатина с другими лекарственными препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT. В случае комбинации с такими лекарственными препаратами необходимо тщательно контролировать интервал QT (см. раздел 4.4). Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с оксалиплатином лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. раздел 4.4).

Пациентам, получающим лечение оксалиплатином, следует избегать вакцинации живой или живой аттенуированной вакциной.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Оксалиплатин может оказывать необратимое действие на репродуктивную функцию (см. раздел 4.4). В связи с потенциальными генотоксическими эффектами оксалиплатина, соответствующие методы контрацепции должны применяться во время лечения и продолжаться после окончания лечения в течение 4 месяцев для женщин и 6 месяцев для мужчин.

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 может оказывать тератогенное действие, и поэтому при беременности применение оксалиплатина противопоказано.

Грудное вскармливание

Оксалиплатин противопоказан при кормлении грудью. Информация о проникновении оксалиплатина в женское молоко отсутствует.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований влияния оксалиплатина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Проявления нежелательных реакций, таких как головокружение, тошнота, рвота, нарушение зрения, другие неврологические симптомы могут в различной степени влиять на скорость и адекватность реакции и, таким образом, снижать способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями оксалиплатина при применении его в комбинации с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой (5-FU/FA) были желудочно-кишечные (диарея, тошнота, рвота и мукозит), гематологические (нейтропения, тромбоцитопения) и неврологические (острая и кумулятивная периферическая сенсорная нейропатия). В целом, эти нежелательные реакции были более частыми и более тяжелыми при применении комбинации оксалиплатина с 5-FU/FA, чем при применении только 5-фторурацила/фолиновой кислоты.

1431Б-2020

Табличный перечень нежелательных реакций

Частота, указанная в таблице ниже, взята из клинических испытаний при схемах лечения метастазирующего рака и адъювантного лечения после резекции первичной опухоли (включавших 416 и 1108 пациентов в группах комбинации оксалиплатина с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой, соответственно), а также из постмаркетингового опыта.

Нежелательные реакции в таблице ниже перечислены в соответствии с классами систем органов и частоты проявления MedDRA. Частота проявления определяется с использованием следующего соглашения: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

<i>Инфекции и инвазии*</i>	
очень часто	инфекции
часто	ринит, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис
нечасто	сепсис
частота неизвестна ¹	септический шок, включая летальные исходы
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*</i>	
очень часто	анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения
часто	фебрильная нейтропения
редко	иммунная тромбоцитопения; гемолитическая анемия; распространенная внутрисосудистая коагуляция (ДВС), включая летальные исходы ²
частота неизвестна ¹	гемолитическо-уремический синдром (ГУС); аутоиммунная панцитопения, панцитопения, вторичная лейкопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы*</i>	
очень часто	реакции гиперчувствительности ³
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
очень часто	анорексия, гипергликемия, гипокалиемия, гипернатриемия
часто	дегидратация, гипокальциемия
нечасто	метаболический ацидоз
<i>Психические нарушения</i>	
часто	депрессия, бессонница
нечасто	нервозность
<i>Нарушения со стороны нервной системы*</i>	
очень часто	периферическая сенсорная нейропатия, нарушение чувствительности, головная боль, дисгевзия
часто	головокружение, неврит двигательного нерва, менингизм
редко	дизартрия; синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) ²
частота неизвестна ¹	ишемическое или геморрагическое нарушение мозгового кровообращения, судороги
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
часто	конъюнктивит, нарушение зрения
редко	временное снижение остроты зрения, расстройства поля зрения, неврит зрительного нерва, транзиторная потеря зрения, обратимая после прекращения лечения

<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
нечасто	ототоксичность
редко	глухота
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
частота неизвестна ¹	острый коронарный синдром ⁴ , удлинение интервала QT ⁵
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
часто	кровоизлияния, гиперемия, тромбоз глубоких вен, артериальная гипертензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
очень часто	диспноэ, кашель, носовое кровотечение
часто	икота, легочная эмболия
редко	интерстициальная болезнь легких, иногда со смертельным исходом, легочный фиброз ²
частота неизвестна ¹	ларингоспазм, пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы
<i>Желудочно-кишечные нарушения*</i>	
очень часто	тошнота, диарея, рвота, стоматит/мукозит, боль в животе, запор
часто	диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечные кровотечения, ректальное кровотечение
нечасто	илеус, кишечная непроходимость
редко	колит, в т.ч. диарея, вызванная <i>Clostridium difficile</i> , панкреатит
частота неизвестна ¹	ишемия кишечника, включая летальные исходы ² , желудочно-кишечные язвы и перфорация, включая летальные исходы ² , эзофагит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
очень редко	синдром синусоидной обструкции печени, известный также как веноокклюзионное заболевание печени ⁶ , портальная гипертензия и/или повышение трансаминаз
частота неизвестна ¹	фокальная нодулярная гиперплазия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
очень часто	кожные нарушения, алоpecia
часто	шелушение кожи (т.е. синдром рук и ног), эритематозная сыпь, сыпь, гипергидроз, изменение со стороны ногтей
частота неизвестна ¹	аллергический васкулит
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
очень часто	боль в спине
часто	артралгия, боль в костях
частота неизвестна ¹	рабдомиолиз, включая летальные исходы ²
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
часто	дизурия, учащенное мочеиспускание, гематурия
очень редко	острый тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
очень часто	повышенная утомляемость, лихорадка ⁷ , астения, боль, реакции в месте введения ⁸ , озноб
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	

очень часто	повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела (схема адъювантного лечения)
часто	повышение уровня креатинина, снижение массы тела (метастатическая схема лечения)
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
часто	падение

*см. раздел ниже

¹постмаркетинговый опыт применения

²см. раздел 4.4

³аллергия/аллергические реакции, возникающие в основном во время инфузии, включая летальные исходы. Общие аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности крапивница), конъюнктивит, ринит. Общие анафилактические или анафилактоидные реакции включают бронхоспазм, ангиодистрофию, боль в груди при гипотонии и анафилактический шок. Сообщалось об отсроченной реакции гиперчувствительности на несколько часов или даже дней после инфузии оксалиплатина.

⁴острый коронарный синдром, включающий инфаркт миокарда, спазм коронарных артерий и стенокардию у пациентов в группах комбинации оксалиплатина с 5-фторурацилом и бевацизумабом.

⁵удлинения интервала QT, которое может привести к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт", возможно с летальным исходом (см. раздел 4.4).

⁶появление симптомов портальной гипертензии, которая включает печеночную пурпуру, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз. Клиническими проявлениями могут быть портальная гипертензия и повышение уровня печеночных трансаминаз.

⁷очень часто повышение температуры, тремор, связанные с инфекцией (с лихорадочной нейтропенией или без нее), или изолированное повышение температуры с иммунологическим механизмом.

⁸сообщалось о реакциях в месте инъекции, включая боль в месте инъекции, покраснение, отек и тромбоз. Транссудация может приводить к боли в месте инъекции и воспалению, которые могут быть тяжелыми и вести к осложнениям (включая некроз), особенно если оксалиплатин вводится в периферическую вену (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологическая токсичность:

Частота в % пациентов, по степени тяжести

Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA 85 мг/м ² каждые 2 недели	Схема лечения метастазирующего рака			Схема адъювантного лечения		
	Все степени	3-я степень	4-я степень	Все степени	3-я степень	4-я степень
Анемия	82.2	3	<1	75.6	0.7	0.1
Нейтропения	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
Тромбоцитопения	71.6	4	<1	77.4	1.5	0.2
Лихорадочная нейтропения	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0
Нейтропенический сепсис	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

Инфекции и инвазии

Частота в % пациентов

Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA	Схема лечения метастазирующего рака	Схема адъювантного лечения
--	--	-------------------------------

85 мг/м ² каждые 2 недели	Все степени	Все степени
Сепсис (включая сепсис и нейтропенический сепсис)	1.5	1.7

Аллергические реакции:

Частота в % пациентов, по степени тяжести

Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA 85 мг/м ² каждые 2 недели	Схема лечения метастазирующего рака			Схема адъювантного лечения		
	Все степени	3-я степень	4-я степень	Все степени	3-я степень	4-я степень
Аллергические реакции/аллергия	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

Неврологическая токсичность

Нейротоксичность является ограничивающей дозу нежелательной реакцией. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом и проявляются дизестезией и/или парестезией конечностей с судорогами или без них (95% пациентов). Длительность этих симптомов (выраженность которых обычно уменьшается между циклами лечения) возрастает с увеличением количества проведенных циклов лечения. Возникновение боли или функциональных нарушений требует корректировки дозы или даже отмены препарата, в зависимости от продолжительности симптомов (см. раздел 4.4).

Функциональные нарушения, которые выражаются трудностью в выполнении точных движений, являются возможными последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы приблизительно 850 мг/м² (10 циклов) составляет около 10% и 20% в случае кумулятивной дозы 1020 мг/м² (12 циклов).

В большинстве случаев неврологические симптомы уменьшаются или полностью исчезают после окончания лечения. При адъювантной схеме лечения рака толстой кишки спустя 6 месяцев после окончания лечения у 87% пациентов симптомы отсутствовали или имели легкое проявление. Примерно у 3% пациентов через 3 года после окончания лечения наблюдались или устойчивые локализованные парестезии умеренной интенсивности (2.3%) или парестезии, влияющие на функциональную активность (0.5%).

На фоне лечения оксалиплатином отмечены острые нейросенсорные проявления (см. раздел 5.3), которые обычно возникали в течение нескольких часов после введения препарата и чаще всего провоцировались холодом. Они характеризовались преходящей парестезией, дизестезией или гипостезией, или даже острым синдромом гортанно-глоточной дизестезии. Синдром гортанно-глоточной дизестезии, частота которого оценивалась в 1-2%, проявлялся субъективным чувством дисфагии и диспноэ без объективных явлений респираторного дистресс-синдрома (цианоз или гипоксия), или же спазмом гортани или бронхоспазмом (без стридора или свистящего дыхания). Также наблюдались такие явления, как спазм жевательных мышц, дизестезия языка, дизартрия и ощущение давления в грудной клетке. Обычно эти симптомы быстро купировались как без применения медикаментозной терапии, так и при введении антигистаминных и бронхорасширяющих препаратов. Увеличение времени инфузии при последующих циклах позволяет уменьшить частоту этого синдрома (см. раздел 4.4).

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. Другие иногда встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, могут быть ассоциированы с выше перечисленными нежелательными реакциями или встречаться изолированно: птоз, диплопия (двоение в глазах), афония, дисфония, охриплость голоса, иногда описываемая как афазия; невралгия тройничного нерва, лицевые боли, боли в глазах, снижение остроты зрения, сужение полей зрения.

На фоне лечения оксалиплатином отмечены и другие неврологические симптомы, такие как дизартрия, потеря глубоких сухожильных рефлексов и симптом Лермитта. Описано несколько случаев неврита зрительного нерва.

Желудочно-кишечная токсичность

Частота в % пациентов, по степени тяжести

Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA 85 мг/м ² каждые 2 недели	Схема лечения метастазирующего рака			Схема адъювантного лечения		
	Все степени	3-я степень	4-я степень	Все степени	3-я степень	4-я степень
Тошнота	69.9	8	<1	73.7	4.8	0.3
Диарея	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Рвота	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Мукозит/стоматит	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

Показана профилактика и/или лечение антиэметиками.

Такие симптомы, как дегидратация, паралитический илеус, кишечная непроходимость, гипокалиемия, метаболический ацидоз и почечная недостаточность могут быть обусловлены выраженной диареей и/или рвотой, особенно при применении оксалиплатина в комбинации с 5-FU (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. В случае выявления нежелательных реакций при применении лекарственного препарата данную информацию следует передать в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (www.rceth.by).

Также информацию о выявленных нежелательных реакциях Вы можете предоставить в адрес держателя регистрационного удостоверения – РУП «Белмедпрепараты»:

- по телефонам +375-44-781-06-00 либо +375-17-222-78-38;
- посредством электронной почты pharmacovigilance@belmedpreparaty.com.

4.9 Передозировка

В случаях передозировки можно ожидать более выраженного проявления нежелательных реакций. Антидот к оксалиплатину неизвестен. Следует проводить мониторинг гематологических показателей и назначить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства. Прочие противоопухолевые препараты. Соединения платины.

Код АТХ: L01XA03.

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

энантиомером, цис-[оксалато(транс-1-1-1,2-DACH)-платиной]. Оксалиплатин проявляет широкий спектр как цитотоксического действия *in vitro*, так и противоопухолевой активности *in vivo* в различных моделях опухолей, включая колоректальный рак человека. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных культурах клеток, устойчивых к цисплатину. В комбинации с 5-фторурацилом (5-FU) наблюдалось синергическое цитотоксическое действие как *in vitro*, так и *in vivo*.

Механизм действия

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные, гидратированные производные оксалиплатина взаимодействуют с ДНК путем образования меж- и внутряжелевых мостиков и подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксичности и противоопухолевому эффекту. В рамках трех клинических исследований была продемонстрирована эффективность оксалиплатина (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с 5-фторурацилом и фолиновой кислотой у пациентов с метастазирующим колоректальным раком:

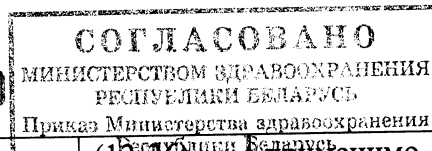
- в рамках исследования EFC2962 было проведено сравнительное исследование (III фаза) терапии первого выбора, в котором пациенты были рандомизированы на две терапевтические группы – только 5-фторурацил/фолиновая кислота (LV5FU2, n=210) и комбинация 5-фторурацил/фолиновая кислота/оксалиплатин (FOLFOX4, n=210);
- в рамках исследования EFC4584 было проведено сравнительное исследование (III фаза) с участием пациентов, ранее получавших противоопухолевое лечение комбинацией иринотекана (CPT-11) и 5-фторурацила/фолиновой кислоты и невосприимчивых к нему, в котором они были рандомизированы на три терапевтические группы: только 5-фторурацил/фолиновая кислота (LV5FU2, n=275), только оксалиплатин (n=275) и комбинация 5-фторурацил/фолиновая кислота/оксалиплатин (FOLFOX4, n=271);
- в рамках исследования EFC2964 было проведено исследование (II фаза) без контрольной группы с участием пациентов, ранее получавших противоопухолевое лечение только 5-фторурацилом/фолиновой кислотой и невосприимчивых к нему, в котором они получали лечение комбинацией 5-фторурацил/фолиновая кислота/оксалиплатин (FOLFOX4, n=57).

Два рандомизированных исследования (EFC2962 с участием пациентов, получавших терапию первого выбора, EFC4584 с участием пациентов, ранее леченных противоопухолевыми препаратами) продемонстрировали достоверно более высокую степень ответа на терапию и более длинный период выживания без прогрессирования заболевания (PFS)/время до начала прогрессирования заболевания (TTP) при сравнении с результатами лечения только 5-фторурацилом/фолиновой кислотой.

Степень ответа на терапию FOLFOX4 по сравнению с LV5FU2

Степень ответа (%) (95% CI) Независимый радиологический обзор Анализ ИТТ	LV5FU2	FOLFOX4	Только оксалиплатин
Терапия первого выбора EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	Не применимо
Оценка ответа каждые 8 недель	P=0.0001		
Пациенты, ранее леченные противоопухолевыми препаратами EFC4584 (невосприимчивые к комбинации CPT-11 и 5-FU/FA)	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
Оценка ответа каждые 6 недель	P < 0.0001		
Пациенты, ранее леченные	Не	23	Не

14316-2020



противоопухолевыми препаратами EFC2964 (невосприимчивые к 5-FU/FA) Оценка ответа каждые 12 недель	применимо	(13-36)	применимо
---	-----------	---------	-----------

Средний период выживания без прогрессирования заболевания (PFS)/средний период времени до начала прогрессирования заболевания (TTP) FOLFOX4 по сравнению с LVFU2

Средние значения PFS/TTP, месяц (95% CI) Независимый радиологический обзор Анализ ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Только оксалиплатин
Терапия первого выбора EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	Не применимо
	P=0.0003 (для логарифмически преобразованных показателей)		
Пациенты, ранее леченные противоопухолевыми препаратами EFC4584 (ITT) (невосприимчивые к комбинации CPT-11 и 5-FU/фолиновой кислоты)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	P<0.0001 (для логарифмически преобразованных показателей)		
Пациенты, ранее леченные противоопухолевыми препаратами EFC2964 (невосприимчивые к 5-FU/фолиновой кислоте)	Не применимо	5.1 (3.1-5.7)	Не применимо

Средний период общего выживания (OS) в ходе терапии FOLFOX4 по сравнению с LVFU2

Средний период общего выживания (OS), месяц (95% CI). Анализ ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Только оксалиплатин
Терапия первого выбора EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	Не применимо
	P=0.12 (для логарифмически преобразованных показателей)		
Пациенты, ранее леченные противоопухолевыми препаратами EFC4584 (ITT) (невосприимчивые к комбинации CPT-11 и 5-FU/фолиновой кислоты)	8.8 (7.3-9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
	P=0.09 (для логарифмически преобразованных показателей)		
Пациенты, ранее леченные противоопухолевыми препаратами EFC2964 (невосприимчивые к 5-FU/фолиновой кислоте)	Не применимо	5.1 (3.1-5.7)	Не применимо

Среди пациентов, ранее получавших противоопухолевые препараты (EFC4584),

симптоматических в начале испытания, достоверную положительную динамику симптомов, связанных с основным заболеванием, испытывали в большей степени в группе, получавшей оксалиплатин с 5-FU/FA, чем в группе, получавшей лечение только 5-FU/FA (27.7% по сравнению с 14.6%, $p=0.0033$).

У пациентов, ранее не получавших противоопухолевые препараты (EFC2962), не было достоверного различия между двумя терапевтическими группами относительно качества жизни. Однако количество баллов по оценочной шкале качества жизни, в основном, было выше в контрольной группе по показателям общего состояния здоровья и болей, а в группе оксалиплатина – ниже по показателям тошноты/рвоты.

В схеме адъювантного применения препарата в сравнительном испытании третьей фазы MOSAIC (EFC3313) было рандомизовано 2246 пациентов (899 на стадии II/B2 по Дьюку и 1347 на стадии III (C по Дьюку) после полной резекции первичной опухоли рака толстой кишки для получения только 5-FU/FA (LV5FU2) или комбинации оксалиплатина и 5-FU/FA (FOLFOX4).

EFC3313: 3-летний период выживания без прогрессирования заболевания (анализ ИТТ)* в целой популяции пациентов

Терапевтическая группа	LV5FU2	FOLFOX4
% 3-летнего выживания без прогрессирования (95% CI)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-87.1)
Отношение риска (95% CI)	0.76 (0.64-0.89)	
Стратифицированный тест логарифмических рангов	P=0.0008	

*среднее наблюдение до 44.2 месяцев (всех пациентов наблюдали, по крайней мере, 3 года)

Испытание достоверно продемонстрировало общее преимущество комбинации оксалиплатина и 5-FU/FA (FOLFOX4) в отношении трехлетнего выживания без прогрессирования заболевания по сравнению с применением только 5-FU/FA (LV5FU2).

EFC3313: 3-летний период выживания без прогрессирования заболевания (анализ ИТТ)* по стадиям заболевания

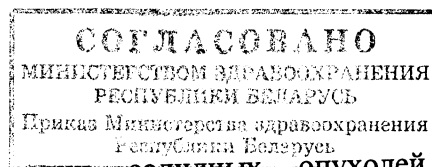
Стадия заболевания	Стадия II (B2 по Дьюку)		Стадия III (C по Дьюку)	
Терапевтическая группа	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
% 3-летнего выживания без прогрессирования (95% CI)	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
Отношение риска (95% CI)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Тест логарифмических рангов	P=0.151		P=0.002	

*среднее наблюдение до 44.2 месяцев (всех пациентов наблюдали, по крайней мере, 3 года)

Общая выживаемость (анализ ИТТ)

К моменту проведения анализа трехлетнего выживания без прогрессирования болезни, что являлось первичным критерием в испытании MOSAIC, 85.1% пациентов были живы в группе FOLFOX4, тогда как в группе LV5FU2 этот процент составлял 83.8%. При переводе данных значений в общее снижение риска смертности получается 10% в пользу FOLFOX4, что не достигает порога статистической достоверности (отношение риска = 0.90). Цифры составляли 92.2% по сравнению с 92.4% в подгруппе пациентов на стадии II (B2 по Дьюку) (отношение риска = 1.01) и 80.4% по сравнению с 78.1% на стадии III (C по Дьюку) (отношение риска = 0.87) в группах FOLFOX4 и LV5FU2, соответственно.

14316-2020

**Детская популяция:**

Эффективность оксалиплатина в качестве монотерапии ~~солидных~~ ~~опухолей~~ в педиатрической практике оценивалась в рамках двух клинических исследований фазы I (n=69) и фазы II (n=166). Эффективность оксалиплатина в качестве монотерапии в педиатрической популяции не установлена.

5.2 Фармакокинетические свойства**5.2.1 Абсорбция**

Фармакокинетические свойства различных активных метаболитов не установлены. Фармакокинетика ультрафильтрованной платины, то есть всех форм неконъюгированной активной и неактивной платины в плазме после 2-часового введения препарата в дозе 130 мг/м² каждые три недели в течение 1-5 курсов, а также в дозе 85 мг/м² каждые две недели в течение 1-3 курсов, представлена в следующей таблице.

Обзор фармакокинетических параметров платины по оценке в ультрафильтрате после повторного введения оксалиплатина в дозах 85 мг/м² каждые две недели или 130 мг/м² каждые три недели

Доза	C _{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₄₈ (мкг*ч/мл)	AUC (мкг*ч/мл)	T _{1/2α} (ч)	T _{1/2β} (ч)	T _{1/2γ} (ч)	V _{ss} (л)	Cl (л/ч)
85 мг/м ²								
Среднее	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
CO	0.193	0.647	1.4	0.35	5.74	406	199	6.35
130 мг/м ²								
Среднее	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
CO	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

Средние значения AUC₀₋₄₈ и C_{max} рассчитаны по циклу 3 (85 мг/м²) или по циклу 5 (130 мг/м²).

Средние значения AUC, V_{ss} и Cl рассчитаны по циклу 1.

Значения C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} и Cl рассчитаны с использованием некомпартментного анализа.

Значения T_{1/2α}, T_{1/2β} и T_{1/2γ} рассчитаны с использованием компартментного анализа (с комбинированным использованием циклов 1-3).

5.2.2 Распределение

В конце 2-часовой инфузии 15% введенной платины находится в системном кровотоке, а остальные 85% быстро распределяются по тканям или выводятся с мочой. Необратимое связывание с эритроцитами и плазмой приводит к периоду полураспада в этих средах, близких к естественному обновлению эритроцитов и альбумина сыворотки. Не наблюдается значительной кумуляции препарата в ультрафильтрованной плазме ни при схеме 85 мг/м² каждые две недели, ни при схеме 130 мг/м² каждые три недели, а состояние равновесия достигается в ней уже при первом цикле. Меж- и внутрисубъектные различия низкие.

5.2.3 Метаболизм

Биотрансформация *in vitro* является результатом неферментной деградации, так как опосредованного цитохромом P₄₅₀ метаболизма диаминоциклогексанового (DACH) кольца не наблюдается.

В организме человека оксалиплатин подвергается сильной биотрансформацией и исходный препарат не выявляется в ультрафильтрате плазмы к концу двухчасовой инфузии. Некоторые цитотоксические метаболиты, такие как монохлоро-, дихлоро- и диакво-DACH-платина, были идентифицированы в системном кровообращении вместе с рядом неактивных конъюгатов в более поздние моменты.

5.2.4 Выведение

Платина выводится в первую очередь с мочой, в основном в течение первых 48 ч после инфузии. К пятому дню около 54% всей дозы обнаруживается в моче и менее 3% – в кале.

Отдельные популяции

Пациенты с почечной недостаточностью

Оксалиплатин вводили в дозе 85 мг/м^2 в контрольной группе с нормальной функцией почек ($\text{ClCr} > 80 \text{ мл/мин}$, $n=12$), у пациентов с легкой (ClCr от 50 до 80 мл/мин , $n=13$) и умеренной степенью почечной недостаточности (ClCr от 30 до 49 мл/мин , $n=11$); и в дозе 65 мг/м^2 у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (ClCr менее 30 мл/мин , $n=5$). Медиана экспозиции препарата составляла 9, 4, 6 и 3 цикла соответственно, а фармакокинетические данные в 1 цикле были получены у 11, 13, 10 и 4 пациентов соответственно.

В небольшой группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью в ультрафильтрате плазмы (УФП) наблюдалось повышение AUC платины и отношения AUC/доза, а также снижение общего и почечного клиренса и объема распределения в состоянии равновесной концентрации (V_{ss}) при увеличении степени тяжести почечной дисфункции: точечные оценки (90% ДИ) расчетных средних соотношений в сравнении с пациентами с нормальной почечной функцией для отношения AUC/доза составляли 1.36 (1.08, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) и 4.81 (3.49, 6.64) соответственно для пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

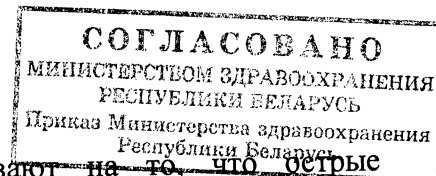
Выведение оксалиплатина в значительной степени коррелировало с клиренсом креатинина. Общий клиренс УФП платины составлял 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) и 0.21 (0.15, 0.29), а V_{ss} – 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) и 0.27 (0.20, 0.36) для пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью соответственно. Общий клиренс УФП платины в группах легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточности по сравнению с группой с нормальной почечной функцией был снижен соответственно на 26%, 57% и 79%.

Почечный клиренс УФП платины в группах легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточности по сравнению с группой с нормальной почечной функцией снижался соответственно на 30%, 65% и 84%. Отмечалось удлинение периода полувыведения платины из УФП в бета-фазе при повышении степени тяжести нарушения почечной функции, главным образом в группе с тяжелой почечной недостаточностью. Несмотря на небольшое количество пациентов в группе с тяжелым нарушением функции почек, эти данные весьма актуальны для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и их следует принимать во внимание при назначении оксалиплатина пациентам с почечной недостаточностью (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3. Данные доклинической безопасности

Органами-мишенями, определенными у видов, используемых в доклинических испытаниях (мыши, крысы, собаки и/или обезьяны), в экспериментах по введению однократной и повторных доз, являлись: костный мозг, желудочно-кишечный тракт, почки, яички, нервная система и сердце. Токсичность в отношении органов-мишеней у животных, за исключением кардиотоксичности, была аналогична той, что наблюдалась с другими соединениями платины и прочими цитотоксическими препаратами, взаимодействующими с ДНК и используемыми для лечения рака у человека. Действие на сердце, проявляющееся в электрофизиологических аномалиях с летальной фибрилляцией желудочков, наблюдалось только у собак. Кардиотоксичность считают специфической для этого вида животных, не только потому, что она была отмечена только у собак, но также и потому, что дозы, летальные для собак (150 мг/м^2), хорошо переносятся человеком. Доклинические исследования,

1431Б-2020



проведенные на сенсорных нейронах у крыс, указывают на то, что острые нейросенсорные симптомы, вызываемые оксалиплатином, могут быть связаны с воздействием на натриевые каналы, зависящие от напряжения. Показано, что оксалиплатин является мутагенным и кластогенным в тест-системах млекопитающих и проявляет эмбриотоксичность у крыс. Вероятно, оксалиплатин канцерогенен, однако эксперименты по канцерогенезу не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат.

6.2 Несовместимость

Раствор оксалиплатина не следует смешивать с другими лекарственными препаратами в том же пакете для инфузии или в инфузионной системе. В соответствии с инструкциями по применению, описанными в разделе 6.6, оксалиплатин можно вводить вместе с фолиновой кислотой с использованием Y-образной системы.

– НЕ смешивать со щелочными лекарственными препаратами или растворами, в частности с 5-фторурацилом, препаратами фолиновой кислоты, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества и соли трометамола с другими лекарственными препаратами. Щелочные лекарственные препараты или растворы отрицательно влияют на стабильность оксалиплатина (см. раздел 6.6).

– НЕ разбавлять оксалиплатин физиологическим раствором натрия хлорида или другими растворами, содержащими хлорид-ионы (включая хлорид кальция, калия или натрия).

– НЕ использовать инъекционное оборудование, содержащее алюминий.

– НЕ смешивать с другими лекарственными препаратами в одном и том же пакете для инфузии или в инфузионной системе (инструкции по одновременному введению с фолиновой кислотой см. раздел 6.6).

6.3 Срок годности

3 года.

С микробиологической точки зрения готовый к применению раствор препарата следует использовать немедленно после приготовления.

Химическая и физическая стабильность раствора оксалиплатина после разбавления 5% раствором глюкозы была продемонстрирована:

– при приготовлении раствора препарата в обычных условиях – в течение 24 часов при температуре 2-8°C;

– при приготовлении раствора препарата в контролируемых валидированных асептических условиях – в течение 48 часов при температуре 2-8°C.

Если раствор препарата не используется немедленно, ответственность за время и условия хранения перед применением несет пользователь. Хранение приготовленного раствора препарата не должно превышать 24 часа при температуре 2-8°C, либо, в случае, если приготовление раствора препарата проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях, – 48 часов при температуре 2-8°C.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг или 100 мг во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 20 упаковок (для дозировки 50 мг) или по 12 упаковок (для дозировки 100 мг) с листком-вкладышем в групповую тару.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Концентрация готового к применению раствора препарата оксалиплатина должна быть не менее 0,20 мг/мл и не более 0,70 мг/мл.
0,70 мг/мл является самой высокой концентрацией в клинической практике.

Инструкция по обращению

Обращение медицинского персонала с оксалиплатином требует соблюдения строгих мер предосторожности, гарантирующих защиту сотрудника и рабочего помещения. Приготовление растворов для инфузий цитотоксических веществ должно проводиться специально обученными специалистами, знакомыми с используемыми лекарственными препаратами, в условиях, обеспечивающих защиту окружающей среды и защиту здоровья работающего с ними персонала. Персонал должен быть обеспечен соответствующими средствами индивидуальной защиты.

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

При попадании инфузионного раствора на кожу или на слизистые оболочки, его следует немедленно и тщательно смыть водой.

Особые предосторожности применения

- не применять инъекционные материалы, содержащие алюминий;
- не применять препарат неразбавленным;
- для разведения препарата использовать 5% раствор глюкозы. Не использовать для растворения препарата или разведения раствора препарата раствор натрия хлорид или раствор, содержащий хлориды;
- не смешивать и не назначать одновременно с другими препаратами в одной и той же инфузионной системе (в особенности с 5-фторурацилом, препаратами фолиновой кислоты, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества и соли трометамола с другими лекарственными средствами). Щелочные лекарственные препараты или растворы отрицательно влияют на стабильность оксалиплатина.

Инструкция по применению с фолиновой кислотой (в виде кальция фолината или динатрия фолината)

Внутривенная инфузия оксалиплатина 85 мг/м² в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл) проводится одновременно с внутривенной инфузией фолиновой кислотой в 5% растворе в течение 2-6 часов с использованием Y-образной системы, установленной непосредственно над местом введения, так как препараты нельзя смешивать в одной инфузионной системе.

Фолиновая кислота не должна содержать трометамол в качестве вспомогательного вещества и должна разбавляться 5% раствором глюкозы, но *никогда не* физиологическим раствором или щелочными растворами, или раствором натрия хлорида, или раствором, содержащим хлориды.

Инструкция по применению с 5-фторурацилом

Оксалиплатин всегда следует вводить перед фторпиримидинами, то есть 5-фторурацилом.

После введения оксалиплатина систему следует промыть и затем ввести 5-фторурацил. Режимы дозирования 5-фторурацила при комбинации с оксалиплатином см. в инструкции по применению препарата.

Инструкция по приготовлению раствора препарата

Препарат перед применением растворяют в воде для инъекций или в 5% растворе глюкозы:

- во флакон 20 мл (50 мг) вводят 10 мл растворителя (концентрация раствора – 5 мг/мл);
- во флакон 50 мл (50 мг) – 20 мл растворителя (концентрация раствора – 2,5 мг/мл);
- во флакон 50 мл (100 мг) вводят 20 мл растворителя (концентрация раствора – 5 мг/мл);
- во флакон 100 мл (100 мг) – 40 мл растворителя (концентрация раствора – 2,5 мг/мл).

Восстановленный таким образом препарат тут же разбавляют 250-500 мл 5% раствора глюкозы. Концентрация полученного раствора оксалиплатина должна быть не менее 0,2 мг/мл и не более 0,7 мг/мл.

Для приготовления раствора препарата должны применяться только рекомендованные растворители. Нельзя применять препарат неразбавленным.

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

Раствор препарата применяют сразу же после приготовления!

Флакон с препаратом предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата должен быть уничтожен.

Утилизация

Неиспользованный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с принятыми правилами по обращению с цитотоксическими соединениями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 01 июня 2010 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА