

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оксалиплатин.

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

Каждый флакон лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 50 мг оксалиплатина.

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

Каждый флакон лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг оксалиплатина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Оксалиплатин, в комбинации с 5-фторурацилом (5-FU) и фолиновой кислотой (FA), показан к применению у взрослых:

- адъювантная терапия колоректального рака III стадии (стадия С по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли;
- метастатический колоректальный рак.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Приготовление растворов для инфузий цитотоксических веществ должно проводиться в предназначенном для этих целей помещении специально обученными специалистами,

имеющими опыт работы с противоопухолевыми препаратами, в условиях, обеспечивающих защиту окружающей среды и здоровья работающего с ними персонала (см. раздел 6.6).

Режим дозирования

Адьювантная терапия колоректального рака: рекомендуемая доза оксалиплатина составляет 85 мг/м² внутривенно, 1 раз в 2 недели в течение 12 циклов (6 месяцев).

Лечение метастатического колоректального рака: рекомендуемая доза оксалиплатина составляет 85 мг/м² внутривенно, 1 раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или проявления симптомов неприемлемой токсичности.

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

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторпиримидинов, т.е. 5-фторурацила (5-FU).

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/м².

Чаще всего оксалиплатин применяют в виде непрерывной инфузии в комбинации с 5-фторурацилом.

Для лечения, повторяемого каждые 2 недели, применяют схему с болюсным введением 5-фторурацила (5-FU) и непрерывной инфузией.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Противопоказано применение препарата Оксалиплатин 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

В исследовании I фазы, включавшем пациентов с различной степенью печеночной недостаточности, частота и тяжесть гепатобилиарного заболевания, по-видимому, были связаны с прогрессированием заболевания и исходными нарушениями функции печени. В ходе клинической разработки коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции печени не проводилась.

Лица пожилого возраста (≥65 лет)

Профиль безопасности оксалиплатина, применяемого в комбинации с 5-фторурацилом или без него, у пациентов старше 65 лет аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет. Коррекции режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Препарат Оксалиплатин не показан для применения у детей. Эффективность оксалиплатина в качестве монотерапии солидных опухолей в педиатрической практике не установлена (см. раздел 5.1), невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Для внутривенного введения.

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратации.

Препарат 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 вводить в течение 5-фторурацила.

В случае экстравазации введение оксалиплатина следует прекратить.

Правила приготовления и применения раствора для инфузий

Препарат перед применением растворяют (восстанавливают) в воде для инъекций или в 5% растворе глюкозы (50 мг/мл).

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6. Восстановленный препарат должен быть разбавлен перед применением 5% раствором глюкозы.

Инструкции по разбавлению восстановленного лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к оксалиплатину в анамнезе или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- миелосупрессия (число нейтрофилов менее 2×10^9 /л и/или тромбоцитов менее 100×10^9 /л) до начала первого курса лечения;
- 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

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

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 проявлениями токсичности (см. раздел 5.2).

Реакции гиперчувствительности

Пациентов с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе необходимо контролировать на наличие симптомов гиперчувствительности. В случае реакции, подобной анафилактической, инфузия должна быть немедленно прервана и назначено соответствующее симптоматическое лечение. В этом случае повторное введение препарата Оксалиплатин противопоказано. Сообщалось о перекрестных реакциях, иногда с летальным 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 (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/м² до 65 мг/м² при терапии диссеминированного колоректального рака и до 75 мг/м² при адьювантной терапии;
- при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до следующего цикла, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 мг/м² до 65 мг/м² при терапии метастазирующего колоректального рака и до 75 мг/м² 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 устойчивого сохранения симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии с функциональными нарушениями 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).

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 и 5-фторурацила.

При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, включая летальные исходы. В случае развития ишемии кишечника следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия (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. При сочетанной химиотерапии может развиваться нейтропения, при выраженности которой повышается риск инфекционных осложнений. У пациентов, применявших оксалиплатин, сообщалось о развитии таких нежелательных реакций как сепсис, нейтропенический сепсис или септический шок (включая летальные исходы) (см. раздел 4.8). Применение препарата следует прекратить в случае развития любого из перечисленных состояний.

Пациенты должны быть подробно проинформированы о риске развития диареи/рвоты, мукозита/стоматита, нейтропении после применения оксалиплатина в комбинации с 5-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 мукозита, 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 5-фторурацилом (с фолиновой кислотой или без нее), при развитии токсичности, связанной с 5-фторурацилом, следует применять обычную в этих случаях коррекцию дозы 5-фторурацила (см. инструкцию по применению 5-фторурацила).

При возникновении диареи 4-й степени, нейтропении 3-й или 4-й 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-й или 4-й степени (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$), 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 не поддающихся другому объяснению симптомов со стороны дыхательной системы, таких как сухой кашель, одышка, хрипы или выявлении инфильтрации легких при рентгенологическом исследовании, лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения с помощью дополнительных исследований наличия интерстициального поражения легких (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), включая летальные исходы. При развитии данного состояния следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия (см. раздел 4.8). Пациенты с предрасполагающими к развитию ДВС-синдрома состояниями, такими как инфекция, сепсис и т.д., должны находиться под надлежащим контролем.

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). Интервал QT следует тщательно и регулярно контролировать до и после применения препарата Оксалиплатин. 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, гипомagneмия) препарат Оксалиплатин следует применять с осторожностью. В случае удлинения интервала QT лечение оксалиплатином стоит прекратить (см. разделы 4.5 и 4.8).

Рабдомиолиз

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

Язва желудочно-кишечного тракта/кровотечение и перфорация язвы желудочно-кишечного тракта

При применении препарата Оксалиплатин 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 соответствующие лечебные мероприятия (см. раздел 4.8).

Иммунносупрессивные 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 летальных 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.

Нарушения со стороны печени

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени, спленомегалии или развития портальной гипертензии, которые очевидно не являются результатом метастазов в печени, следует обследовать пациента на предмет очень редко встречающегося поражения печеночных сосудов, вызываемого оксалиплатином.

Контрацепция у мужчин и женщин детородного возраста

Из-за потенциального генотоксического действия оксалиплатина следует принимать соответствующие меры контрацепции во время лечения и после прекращения лечения. Учитывая длительный период выведения препарата (см. раздел 5.2), в качестве меры предосторожности рекомендуется использовать надежные способы контрацепции после прекращения лечения в течение 15 месяцев у женщин детородного возраста и в течение 12 месяцев у мужчин (см. раздел 4.6).

Фертильность

Мужчинам, получающим лечение, следует проконсультироваться о возможности консервации спермы до начала терапии, поскольку оксалиплатин может привести к необратимым эффектам

на репродуктивную функцию (см. раздел 4.6).

Другие меры предосторожности

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

У пациентов, получающих препарат Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² непосредственно перед введением 5-фторурацила, не наблюдалось изменений в концентрациях 5-фторурацила в крови.

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 (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Из-за потенциального генотоксического действия оксалиплатина следует принимать соответствующие меры контрацепции во время лечения и после прекращения лечения. Учитывая длительный период выведения препарата (см. раздел 5.2), в качестве меры предосторожности рекомендуется использовать надежные способы контрацепции после прекращения лечения в течение 15 месяцев у женщин детородного возраста и в течение 12 месяцев у 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.

Лактация

Выделение оксалиплатина в грудное молоко не изучалось. Во время лечения препаратом Оксалиплатин следует прекратить кормление грудью.

Фертильность

Оксалиплатин может оказывать необратимое действие на репродуктивную функцию. Мужчинам следует проконсультироваться о возможности консервации спермы до начала терапии, поскольку оксалиплатин может привести к необратимым эффектам на репродуктивную функцию (см. раздел 4.4).

После прекращения лечения оксалиплатином пациенткам, планирующим беременность,

рекомендуется обратиться за генетической консультацией.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. Однако применение оксалиплатина увеличивает риск возникновения головокружения, тошноты, рвоты и других неврологических симптомов, влияющих на скорость и адекватность реакции, которые могут оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нарушения зрения, в особенности преходящая потеря зрения (обратимая после отмены терапии) могут представлять опасность для пациентов при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможном влиянии этих реакций на их способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

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) являются желудочно-кишечные нарушения (диарея, тошнота, рвота и мукозит), нарушения со стороны крови и лимфатической системы (нейтропения, тромбоцитопения) и нарушения со стороны нервной системы (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-FU/FA.

Табличное резюме 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-FU/FA, соответственно), а также из постмаркетингового опыта.

Нежелательные реакции в таблице ниже перечислены в соответствии с классами систем органов и частоты проявления MedDRA. Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

<i>Инфекции и инвазии*</i>	
очень часто	инфекции
часто	ринит; инфекция верхних дыхательных путей; нейтропенический сепсис
нечасто	сепсис (в том числе с летальным исходом)
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 ² ; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), включая летальные исходы ³
частота неизвестна ¹	гемолитико-уремический синдром (ГУС); аутоиммунная панцитопения; панцитопения; вторичная лейкемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы*</i>	
очень часто	реакции гиперчувствительности ⁴
<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) ³
частота неизвестна ¹	судороги; цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа
<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	удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом ³ ; острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда, коронарный спазм и стенокардию у пациентов, получавших оксалиплатин в сочетании с 5-FU и бевацизумабом
<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 ³
частота неизвестна ¹	ларингоспазм; пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*</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) ³ ; язва желудочно-кишечного тракта и перфорация язвы (включая летальные исходы) ³ ; эзофагит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
очень редко	синдром синусоидальной обструкции печени, также известный как печеночная веноокклюзионная болезнь; 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, алопеция
часто	шелушение кожи (т.е. ладонно-подошвенный синдром); эритематозная сыпь; сыпь; гипергидроз; изменение со стороны ногтей
частота неизвестна ¹	аллергический васкулит
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
очень часто	боль в спине
часто	артралгия; боль в костях
частота неизвестна ¹	рабдомиолиз, включая летальные исходы ³
<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 ⁵ ; астения; боль; реакции в месте введения ⁶
<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 адьювантного 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.

²микроангиопатическая гемолитическая анемия, связанная с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) или гемолитической анемией с положительным результатом пробы Кумбса, (см. раздел 4.4).

³см. раздел 4.4.

⁴аллергия/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, ангионевротический отек, боль в груди при гипотензии и анафилактический шок. Сообщалось об отсроченной реакции гиперчувствительности на несколько часов или даже дней после инфузии оксалиплатина.

⁵очень часто повышение температуры, озноб, связанные с инфекцией (с фебрильной нейтропенией или без нее), или изолированное повышение температуры с иммунологическим механизмом.

⁶сообщалось о реакциях в месте инъекции, включая боль в месте инъекции, покраснение, отек и тромбоз. Трансудация 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

Инфекции и инвазии

Частота в % пациентов

Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA 85 мг/м ² каждые 2 недели	Схема лечения метастазирующего рака		Схема адъювантного лечения	
	Все степени		Все степени	
Сепсис (включая сепсис и нейтропенический сепсис)	1.5		1.7	

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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
Фебрильная нейтропения	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Нарушения со стороны нервной системы

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 и/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 адьювантной 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). Обычно эти симптомы быстро купировались как без применения медикаментозной терапии, так и при введении антигистаминных и бронхорасширяющих препаратов. Увеличение время инфузии при последующих циклах позволяет уменьшить частоту этого синдрома (см. раздел 4.4).

Кроме этого, наблюдались следующие симптомы: спазм жевательных мышц, мышечные спазмы, произвольные мышечные сокращения, миоклонус, нарушение координации, нарушение походки, атаксия, нарушение равновесия, чувство сдавления/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке. Другие иногда встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, могут быть ассоциированы с вышеперечисленными 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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 адьювантного 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. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д.13

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

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Республика Армения

Адрес: Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05

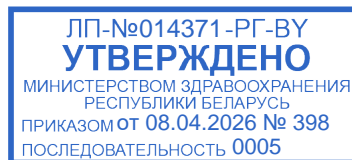
Электронная почта: vigilance@pharm.am

Кыргызская Республика

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800-800-26-26
Электронная почта: dlomt@pharm.kg



4.9. Передозировка

Симптомы

Антидот к оксалиплатину неизвестен. В случаях передозировки можно ожидать более выраженного проявления нежелательных реакций.

Лечение

Следует проводить мониторинг гематологических показателей. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Другие противоопухолевые препараты. Соединения платины.

Код АТХ: L01XA03.

Механизм действия

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*.

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

Клиническая эффективность и безопасность

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 420 пациентов 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 821 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 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
<i>Терапия первого выбора</i> EFC2962 Оценка ответа каждые 8 недель	22 (16-27)	49 (42-46)	Не применимо
	P=0.0001		
<i>Пациенты, ранее леченные противоопухолевыми препаратами EFC4584 (невосприимчивые к комбинации СРТ-11 и 5-FU/FA)</i> Оценка ответа каждые 6 недель	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
	P <0.0001		
<i>Пациенты, ранее леченные противоопухолевыми препаратами EFC2964 (невосприимчивые к 5-FU/FA)</i> Оценка ответа каждые 12 недель	Не применимо	23 (13-36)	Не 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%ДИ) Независимый радиологический обзор Анализ ИТТ	LV5FU2	FOLFOX4	Только оксалиплатин
<i>Терапия первого выбора</i> EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	Не применимо
	P=0.0003 <i>(для логарифмически преобразованных показателей)</i>		

Пациенты, ранее леченные противоопухолевыми препаратами EFC4584 (ИТТ) (невосприимчивые к комбинации СРТ-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 ИТТ	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 (ИТТ) (невосприимчивые к комбинации СРТ-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	10.8 (9.3 – 12.8)	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 рандомизировано 2246 пациентов (899 на стадии II/B2 по Дьюку и 1347 на стадии III (С по Дьюку) после полной резекции первичной опухоли рака толстой кишки для получения только 5-FU/FA (LV5FU2, n=1123) или комбинации оксалиплатина и 5-FU/FA (FOLFOX4, n=1123).

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

Терапевтическая группа	LV5FU2	FOLFOX4
% 3-летнего выживания без прогрессирования (95% ДИ)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-87.1)
Отношение риска (95% ДИ)	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 (С по Дьюку)	
	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 (С по Дьюку) (отношение риска = 0,87) в группах FOLFOX4 и LV5FU2, соответственно.

Дети

Эффективность оксалиплатина в качестве монотерапии солидных опухолей в педиатрической практике оценивалась в рамках двух клинических исследований фазы I (n=69) и двух клинических исследованиях фазы II (n=166). Всего было пролечено 235 пациентов детского

возраста (в возрасте от 7 месяцев до 22 лет) с солидными опухолями. Эффективность оксалиплатина в качестве монотерапии в педиатрической популяции не установлена. Набор участников двух исследований фазы II был остановлен из-за отсутствия ответа на лечение.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 СО	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
130 мг/м ² Среднее СО	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
	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).

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.

Биотрансформация

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

Оксалиплатин активно метаболизируется, и в ультрафильтрате плазмы в конце 2-часовой инфузии неизмененный препарат не определяется. В более поздние моменты времени в

системном кровотоке обнаруживаются несколько цитотоксических метаболитов биотрансформации платины, включая монохлор-, дихлор- и диаква-диаминоплатиногексановую (DACH) платину, вместе с рядом неактивных конъюгатов.

Элиминация

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние почечной недостаточности на распределение оксалиплатина было изучено на пациентах с разной степенью нарушения почечной функции. Оксалиплатин вводили в дозе 85 мг/м² в контрольной группе с нормальной функцией почек (КК >80 мл/мин, n=12), у пациентов с легкой (КК от 50 до 80 мл/мин, n=13) и умеренной степенью почечной недостаточности (КК от 30 до 49 мл/мин, n=11); и в дозе 65 мг/м² у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 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, установленными в доклинических исследованиях у животных (мыши, крысы, собаки и/или обезьяны) в исследованиях с однократным и многократным введением, были костный мозг, желудочно-кишечный тракт, почки, яички, нервная система и сердце. Токсичность для органов-мишеней, наблюдаемая у животных, сопоставима с токсичностью, вызываемой другими платина-содержащими лекарственными препаратами и цитотоксическими препаратами, поражающими ДНК, используемыми для лечения раковых опухолей у человека, за исключением воздействия на сердце. Влияние на работу сердца

отмечалось только у собак и выражалось в электрофизиологических нарушениях с летальной фибрилляцией желудочков. Кардиотоксичность специфична для собак не только потому, что она наблюдалась только у собак, но также и потому, что дозы, которые вызывают летальную кардиотоксичность у собак (150 мг/м^2), хорошо переносились человеком. Доклинические исследования с использованием сенсорных нейронов крысы свидетельствуют о том, что острые нейросенсорные симптомы, связанные с оксалиплатином, могут включать взаимодействие с потенциал-управляемыми Na^+ -каналами.

Оксалиплатин был мутагенным и кластогенным в тест-системах млекопитающих и вызывал эмбриофетотоксичность у крыс. Оксалиплатин является потенциальным канцерогенным препаратом, хотя исследования его канцерогенности 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 (срок хранения)

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 $2-8^\circ\text{C}$;
- при приготовлении раствора препарата в контролируемых валидированных асептических условиях – в течение 48 часов при температуре $2-8^\circ\text{C}$.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий хранения является обязанностью

пользователя. 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 при температуре не выше 25°C.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 50 мг во флаконы стеклянные вместимостью 20 мл или 50 мл. По 100 мг во флаконы стеклянные вместимостью 50 мл или 100 мл. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. Один, четыре или пять флаконов (для дозировки 50 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Один или четыре флакона (для дозировки 100 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

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

Как и в случае с другими потенциально токсичными веществами, следует проявлять осторожность при работе с растворами оксалиплатина и их приготовлении.

Инструкция по обращению

Медицинский персонал при обращении с данным цитотоксическим препаратом должен соблюдать все необходимые меры предосторожности по обеспечению защиты пользователя и окружающей среды.

Приготовление растворов для инфузий цитотоксических препаратов должно проводиться специально обученными специалистами, знакомыми с используемыми лекарственными препаратами, в условиях, обеспечивающих защиту окружающей среды и защиту здоровья работающего с ними персонала. Приготовление растворов цитостатических препаратов требуется проводить в специально отведенном месте, где запрещается курить, принимать пищу или напитки.

Персонал должен быть обеспечен необходимыми средствами защиты, в частности халатами с длинными рукавами, защитными масками, шапочками, защитными очками, стерильными одноразовыми перчатками, защитными чехлами для рабочего места, контейнерами и емкостями для сбора отходов.

С экскрементами и рвотными массами следует обращаться с осторожностью.

Беременные женщины должны быть предупреждены об опасности обращения с цитотоксическими препаратами и воздержаться от работы с ними.

Поврежденные контейнеры следует расценивать как загрязненные отходы и применять к ним аналогичные меры предосторожности. Загрязненные отходы следует сжигать в прочных контейнерах с соответствующей маркировкой. См. ниже подраздел «Утилизация». При попадании концентрата или инфузионного раствора оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки следует немедленно тщательно промыть их водой.

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 триметамол в качестве вспомогательного вещества и соли триметамола 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 кислоты в 5% растворе глюкозы (50 мг/мл) 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 триметамол 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 (5-FU)

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

После введения оксалиплатина систему следует промыть и затем ввести 5-фторурацил (5-FU).

Режимы дозирования 5-фторурацила (5-FU) 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 0,20 мг/мл и не более 0,70 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.

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.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

тел./факс:(+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

тел./факс:(+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Оксалиплатин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) www.eaeunion.org.