

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 ж. «06» _____ 12 _____
№N069663, N069665 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Оксалиплатин медак, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат 5 мг/мл, 10 мл, 20 мл

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Оксалиплатин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 мл концентрат құрамында

белсенді зат – 5 мг оксалиплатин

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 10 мл концентраты бар 1 құтыда 50 мг оксалиплатин бар

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 20 мл концентраты бар 1 құтыда 100 мг оксалиплатин бар

Қосымша заттардың толық құрамын 6.1 бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат.

Мөлдір түссіз ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Оксалиплатин медак 5-фторурацилмен (5-ФУ) және фолин қышқылымен (ФҚ) біріктірілімде көрсетілген:

- алғашқы ісіктің толық резекциясынан кейінгі III сатыдағы тоқ ішек обырын (Дьюк бойынша C) адьювантты емдеуге арналған;
- метастаздық колоректальді обырды емдеуге арналған

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Оксалиплатин медак тек ересек пациенттерде қолдануға арналған!

Тоқ ішек обырын адьювантты емдеу үшін оксалиплатиннің ұсынылған дозасы 2 аптада 1 рет вена ішіне енгізуге арналған дене беткейі ауданына (ДБА) 85 мг/м² құрайды (6 ай ішінде 12 курс).

Метастаздық колоректальді обырды емдеу үшін оксалиплатиннің ұсынылған дозасы аурудың үдеуіне дейін немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін 2 аптада 1 рет вена ішіне енгізуге арналған дене беткейі ауданына (ДБА) 85 мг/м² құрайды.

Оксалиплатиннің дозасын емнің жағымдылығына байланысты түзету керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Оксалиплатинді әрқашан 5-фторурацилден (5-ФУ) бұрын енгізу керек.

Оксалиплатинді 250–500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде 0.2 мг/мл-ден бастап 0.7 мг/мл-ге дейінгі концентрацияда сұйылтқаннан кейін 2–6 сағат ішінде вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі. 0.7 мг/мл – бұл 85 мг/м² дозаға арналған инфузиялық ерітіндідегі оксалиплатиннің ең жоғары концентрациясы.

Оксалиплатин, негізінен, 5-фторурацилдің ұзақ инфузиясына негізделген химиотерапияның біріктірілген режимдерінде қолданылады. Әр екі апта сайын жүргізілетін химиотерапия режимдері үшін 5-фторурацил болжолы енгізу мен ұзақ инфузияның біріктірілімі ретінде енгізіледі.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Оксалиплатинді бүйрек функциясы ауыр бұзылған пациенттерге енгізбеген жөн (4.3 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

Бүйрек функциясының ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа бұзылуы бар пациенттерде оксалиплатиннің ұсынылған дозасы 85 мг/м² құрайды (4.4 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясының ауырлық дәрежесі әртүрлі бұзылулары бар пациенттер қатысқан I фазадағы зерттеуде бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулардың жиілігі мен ауырлығы, негізгі аурудың үдеуімен және аурудың басында бауырдың функциялық белсенділігінің көрсеткіштерімен байланысты болуы ықтимал. Клиникалық зерттеулер кезінде бауыр функциясы бұзылған пациенттер үшін оксалиплатин дозасын арнайы түзету жүргізілген жоқ.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде монотерапияда немесе 5-фторурацилмен біріктірілімде қолданылатын оксалиплатиннің уыттылығы артпайды. Егде жастағы пациенттерде оксалиплатин дозасын түзету қажет емес.

Балаларда қолдану

Оксалиплатинді бала жасында қолдану көрсетілмейді. Тығыз ісіктері бар балалар мен жасөспірімдерде монотерапияда қолданған кезде оксалиплатиннің тиімділігі анықталған жоқ.

Енгізу тәсілі

Оксалиплатин вена ішіне инфузия арқылы енгізіледі.

Оксалиплатин енгізу гидратация жүргізуді қажет етпейді.

Оксалиплатинді енгізер алдында 250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде кемінде 0.2 мг/мл концентрацияға дейін сұйылту қажет. Оксалиплатин ерітіндісі орталық веналық катетер арқылы немесе шеткері венаға 2–6 сағат ішінде енгізіледі. Оксалиплатинді инфузиялық енгізу әрқашан 5-фторурацилді енгізудің алдында жүруі тиіс.

Экстравазация жағдайында препаратты енгізу дереу тоқтатылуы тиіс.

Дәрілік затты сұйылту және енгізу алдындағы сақтық шаралары

Оксалиплатин медақты енгізер алдында сұйылту қажет. Оксалиплатин медақты сұйылту үшін тек 5% глюкоза ерітіндісін қолдану қажет.

Оксалиплатин қолданғанда цитоуытты препараттармен жұмыс істеу кезінде талап етілетін барлық сақтық шаралары сақталуы керек.

Оксалиплатинді қолдану жөніндегі нұсқаулықтар

Цитоуытты дәрілік препараттармен жұмыс істеген кезде медицина қызметкерлері препараттың медицина қызметкерінің өзіне және айналасындағыларға әсерінен қорғауды қамтамасыз ету үшін барлық қажетті сақтық шараларын қолдануы тиіс.

Цитоуытты препараттардың инфузиялық ерітінділерін дайындауды емдік мекемеде қабылданған ережелерге сәйкес препараттың бүтіндігін сақтауды, қоршаған ортаны

қорғауды және әсіресе дәрілік препаратпен жұмыс істейтін медициналық персоналды қорғауды қамтамасыз ететін жағдайларда қолданылатын дәрілік заттар туралы білімі бар оқытылған персонал жүргізуі тиіс. Осы мақсаттарға арналған жеке орын болуы қажет. Цитоуытты препараттың инфузиялық ерітінділері дайындалатын жерде темекі шегуге, тамақтануға немесе ішуге тыйым салынады. Персонал қажетті қорғағыш құралдармен, әсіресе ұзын жеңді халаттармен, қорғағыш маскалармен, қалпақшалармен, қорғағыш көзілдіріктермен, бір рет қолдануға арналған стерильді қолғаптармен, қорғағыш үстелге арналған үлбірлермен, шығыс материалдарын утилизациялауға арналған контейнерлермен және ыдыстармен қамтамасыз етілуі тиіс. Пациенттердің құсық массасы немесе нәжісі сияқты биологиялық қалдықтармен жұмыс істегенде сақ болу керек.

Жүкті әйелдерге цитоуытты препараттарды қолданудан аулақ болуды ескерту қажет. Барлық зақымдалған контейнерлерді ластанған қалдықтарды пайдаланғандағыдай сақтықпен қолдану қажет. Барлық ластанған қалдықтарды арнайы таңбаланған контейнерлерде утилизациялау қажет. Қосымша ақпарат 6.6 бөлімінде ұсынылған.

Концентрат немесе дайындалған оксалиплатин ерітіндісі теріге тиген жағдайда, оны көп мөлшердегі сумен жуып тастау керек. Концентрат немесе дайындалған оксалиплатин ерітіндісі шырышты қабықтарға тиген жағдайда, оны да көп мөлшердегі сумен жуып тастау керек.

Енгізу кезіндегі ерекше сақтық шаралары

- Құрамында алюминий бар, вена ішіне енгізуге арналған құрылғыларды қолдануға БОЛМАЙДЫ.
- Оксалиплатин концентратын сұйылтылмаған түрде енгізуге БОЛМАЙДЫ. Оксалиплатин концентратын сұйылту үшін тек 5% глюкоза ерітіндісін пайдалануға болады.
- Оксалиплатин концентратын натрий хлориді ерітіндісінде немесе құрамында хлоридтер бар басқа ерітінділерде сұйылтуға БОЛМАЙДЫ.
- Оксалиплатинді басқа дәрілік препараттармен бір инфузиялық ыдыста араластыруға немесе бір мезгілде бір инфузиялық жүйе арқылы енгізуге БОЛМАЙДЫ.
- Оксалиплатинді дәрілік препараттармен немесе сілтілі сипаттағы ерітінділермен араластыруға БОЛМАЙДЫ (әсіресе, 5-фторурацил, фолин қышқылы, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар препараттар, басқа препараттардағы трометамол тұздары). Дәрілік препараттар мен сілтілі сипаттағы ерітінділер оксалиплатиннің тұрақтылығына теріс әсер етеді.

Инфузиялық ерітінді дайындауға арналған концентрат

Сұйылту алдында препаратты көзбен шолып тексеру қажет. Препаратты сұйылту үшін көрінетін бөгде бөлшектері жоқ, мөлдір ерітінділер ғана қолданылуы тиіс. Дәрілік препарат тек бір рет қолдануға арналған. Дәрілік препараттың қалған кез келген мөлшерін жою керек (6.6 бөлімін қараңыз).

Инфузиялық енгізу алдында сұйылту

0.2 мг/мл-ден 0.7 мг/мл-ге дейінгі аралықтағы оксалиплатин концентрациясын алу үшін құты(лар)дан концентраттың қажетті көлемін 250 мл–500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылту керек. Оксалиплатин 0.2 мг/мл-ден 2 мг/мл-ге дейінгі шектегі ерітінді концентрациясында химиялық және физикалық тұрғыдан тұрақты. Инфузиялық ерітінді вена ішіне енгізіледі.

5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтылғаннан кейін оксалиплатин +2°C – +8°C температурада 48 сағат бойы және +25°C температурада 6 сағат бойы химиялық және физикалық тұрғыдан тұрақты.

Микробиологиялық тұрғыдан сұйылтылған препарат дереу пайдаланылуы тиіс. Егер препарат дереу пайдаланылмаса, медицина қызметкері сақтау шарттары мен ұзақтығы үшін жауап береді, ол әдетте 2 – 8°C температурада сақтау кезінде 24 сағаттан аспау керек.

Инфузиялық ерітіндіні енгізер алдында көзбен шолып тексеру қажет. Инфузиялық енгізу үшін, көрінетін бөгде бөлшектері жоқ мөлдір ерітінділер ғана пайдаланылуы тиіс. Дайындалған инфузиялық ерітінді тек бір рет енгізуге арналған. Дайындалған ерітіндінің кез келген қалдық мөлшерін жою керек.

Оксалиплатинді сұйылту үшін құрамында натрий хлориді мен басқа хлоридтер бар ерітінділерді пайдалануға ЕШҚАШАН БОЛМАЙДЫ.

Инфузия жүргізу

Оксалиплатинді инфузиялық енгізу пациентте алдын ала гидратацияны талап етпейді.

Оксалиплатиннің кемінде 0.2 мг/мл концентрациясын 250 мл – 500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтқаннан кейін, инфузиялық ерітіндіні орталық веналық катетер арқылы немесе шеткері венаға 2-6 сағат ішінде енгізу қажет. Оксалиплатин мен 5-фторурацил біріктірілген емін тағайындағанда, оксалиплатин әрқашан 5-фторурацил енгізудің алдында енгізілуі тиіс.

Фолин қышқылымен (кальций фолинаты немесе динатрий фолинаты) біріктіріп енгізу бойынша ұсынымдар

5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтқаннан кейін, 85 мг/м² дозада оксалиплатиннің вена ішіне инфузиясы фолин қышқылы ерітіндісінің инфузиясымен бір мезгілде 5% глюкоза ерітіндісінде 2-6 сағат бойы инфузия орнына орналастырылған Y- тәрізді инфузиялық желі көмегімен жүргізіледі. Бұл екі дәрілік зат бір инфузиялық ыдыста араластырылмауы тиіс. Фолин қышқылында қосымша зат ретінде трометамол болмауы тиіс және оны 5% глюкозаның изотониялық ерітіндісінде сұйылту қажет және ешқашан сілтілі ерітінділерде немесе натрий хлориді ерітіндісінде немесе құрамында хлоридтер бар басқа ерітінділерде сұйылтуға болмайды.

5-фторурацилмен бірге енгізу бойынша ұсынымдар

Оксалиплатинді инфузиялық енгізу әрқашан 5-фторурацилді енгізудің алдында жүруі тиіс.

Оксалиплатин енгізгеннен кейін инфузиялық жүйені жуу және содан кейін 5-фторурацил енгізуді бастау қажет.

Оксалиплатинмен бірге қолданылатын дәрілік заттар туралы қосымша ақпарат осы препараттарға арналған жалпы сипаттамаларда қамтылған.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- оксалиплатинге немесе 6.1 бөлімінде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бірінші емдеу курсы басталғанға дейінгі миелосупрессия (нейтрофилдердің бастапқы деңгейі 2×10^9 /л-ден кем және/немесе тромбоциттердің бастапқы деңгейі 100×10^9 /л-ден кем)
- бірінші емдеу курсы басталғанға дейінгі функциялық бұзылулармен шеткері сенсорлық нейропатия
- бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі 30 мл/мин кем) (5.2 бөлімін қараңыз)
- бала емізу
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Оксалиплатинмен емдеуді тек мамандандырылған онкологиялық бөлімшелерде, цитостатикалық препараттармен емдеуде тәжірибесі бар онкологтың бақылауымен жүргізу керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа бұзылулары бар пациенттер жағымсыз реакцияларды өз уақытында анықтау және уыттылық көріністеріне сәйкес дозаны түзету мақсатында мұқият қадағалауда болуы тиіс (5.2 бөлімін қараңыз).

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Анамнезінде платинаның басқа қосылыстарына аллергиялық реакциялар болған кезде пациенттердің жай-күйін мұқият бақылау қажет. Оксалиплатинге анафилаксиялық реакция дамыған жағдайда, препарат инфузиясын дереу тоқтатып, тиісті симптоматикалық ем тағайындау керек. Аллергиялық реакциялар дамыған жағдайда оксалиплатинді одан әрі қолдануға болмайды. Платинаның барлық қосылыстарына аса жоғары сезімталдықтың, оның ішінде өліммен аяқталатын айқаспалы реакция жағдайлары туралы хабарламалар бар. Экстравазация жағдайында оксалиплатин инфузиясын дереу тоқтатып және жергілікті симптоматикалық емдеуді бастау керек.

Неврологиялық симптомдар

Нейроуыттылықтың дамуына қатысты, әсіресе оксалиплатинді басқа нейроуытты дәрілік препараттармен бір мезгілде қолданғанда мұқият бақылау қажет. Оксалиплатинмен әрбір емдеу курсы бастар алдында нейроуыттылық белгілерін анықтау үшін, неврологиялық тексеру жүргізу керек. Инфузия барысында немесе 2 сағаттық инфузиядан кейін бірнеше сағат ішінде көмей-жұтқыншақтың жедел дизестезиясы дамиды пациенттерге (4.8 бөлімін қараңыз), оксалиплатинді кезекті енгізуді 6 сағаттық инфузия түрінде жүргізу керек.

Шеткері нейропатия

Неврологиялық симптоматика дамығанда (парестезия, дизестезия) оксалиплатин дозасын түзету жөніндегі төмендегі ұсынымдар неврологиялық симптомдардың ұзақтығына және ауырлығына байланысты болады:

- пациенттерді мазалайтын ұзақтығы 7 күннен асатын симптомдар кезінде оксалиплатиннің кезекті дозасы метастаздық колоректальді обырды емдеу кезінде 85 мг/м²-тан 65 мг/м²-қа дейін және тоқ ішек обырын адьювантты емдеу кезінде 75 мг/м²-қа дейін төмендетілуі тиіс;
- келесі курс басталғанға дейін сақталатын функциялық бұзылусыз парестезия кезінде оксалиплатиннің кезекті дозасы метастаздық колоректальді обырды емдеу кезінде 85 мг/м²-тан 65 мг/м²-қа дейін және тоқ ішек обырын адьювантты емдеу кезінде 75 мг/м²-қа дейін төмендетілуі тиіс;
- функциялық бұзылуы бар парестезия сақталған кезде келесі курстың басында оксалиплатинмен химиотерапия тоқтатылуы тиіс;
- оксалиплатинді тоқтату аясында нейроуыттылық симптомдарының айқындылығы төмендеген кезде емдеуді қайта жаңғырту туралы мәселені қарастыруға болады.

Пациенттерді емдеу курсы аяқталғаннан кейін шеткері сенсорлық нейропатияның тұрақты симптомдарының даму мүмкіндігі туралы хабардар ету керек. Функциялық бұзылуы бар жергілікті, орташа парестезиялар препаратты адьювантты қолдану сызбасы бойынша емдеу аяқталғаннан кейін 3 жылға дейін сақталуы мүмкін.

Артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы (АҚЛС)

Оксалиплатинді біріктірілген химиотерапияның құрамында қабылдаған жекелеген пациенттерде артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромының дамуы туралы хабарламалар бар. АҚЛС сирек, жылдам дамиды, қайтымды неврологиялық жағдай болып табылады, құрысулармен, артериялық қысымның жоғарылауымен, бас ауыруымен, сананың шатасуымен, соқырлықпен және басқа да көру және неврологиялық бұзылыстарымен қатар жүруі мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). АҚЛС диагнозы мидың сәулелік диагностикасы әдістерімен, негізінен МРТ (магниттік-резонанстық томографиямен) расталады.

Жүрек айнуы, құсу, диарея мен дегидратация және гематологиялық өзгерістер

Жүректің айнуымен және құсумен көрінетін асқазан-ішек уыттылығы құсуға қарсы препараттарды профилактикалық және/немесе емдік тағайындауды талап етеді (4.8 бөлімін қараңыз). Ауыр диарея немесе құсу, әсіресе оксалиплатинді 5-фторурацилмен біріктіріп

қолданғанда, дегидратацияға, салданған илеуске, ішек бітелуіне, гипокалиемияға, метаболизмдік ацидозға және бүйрек жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін. Ішек ишемиясы, оның ішінде оксалиплатинмен емдеу кезінде дамыған өліммен аяқталған жағдайлар туралы хабарламалар бар. Ішек ишемиясы дамығанда оксалиплатинмен емдеуді тоқтату керек және ішек ишемиясының көріністерін емдеу бойынша тиісті шаралар қабылдау керек (4.8 бөлімін қараңыз).

Гематологиялық уыттылық дамыған кезде (нейтрофилдер саны $< 1.5 \times 10^9/\text{л}$ немесе тромбоциттер саны $< 50 \times 10^9/\text{л}$) оксалиплатинмен емдеудің келесі курсы гематологиялық көрсеткіштер қолайлы мәндерге дейін қалпына келгенше кейінге қалдырылуы тиіс. Емдеу басталғанға дейін және әрбір келесі курс алдында лейкоциттер мен тромбоциттер санын анықтай отырып, қанның жалпы талдауын жүргізу қажет. Оксалиплатиннің миелосупрессиялық әсері басқа препараттарды біріктіріп қолдану аясында дамыған әсерлерге қосылуы мүмкін. Ауыр басылмайтын миелосупрессиясы бар пациенттерде инфекциялық асқынулардың жоғары қаупі бар. Оксалиплатинмен ем алатын пациенттерде сепсистің, нейтропениялық сепсистің және сепсистік шоктың дамуы, оның ішінде өліммен аяқталғаны туралы хабарламалар бар (4.8 бөлімін қараңыз). Осындай инфекциялық асқынулардың дамуы кезінде оксалиплатинмен емдеу тоқтатылуы тиіс.

Пациенттерге тиісті емдеу шараларын жүргізу үшін, өздерінің емдеуші дәрігеріне дереу хабарлау үшін оксалиплатин мен 5-фторурацил енгізілгеннен кейін диарея/құсу, мукозит/стоматит және нейтропенияның даму мүмкіндігі туралы хабардар етілуі тиіс.

Нейтропениямен немесе онсыз байқалатын мукозит/стоматит дамыған кезде оксалиплатинді келесі енгізуді мукозит/стоматит айқындылығы 1-дәрежеге дейін және одан төмен азайғанға немесе толық кеткенге дейін және/немесе нейтрофилдер саны $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$ артқанға дейін кейінге шегеру керек.

5-фторурацилмен (фолин қышқылымен бірге немесе онсыз) біріктіріп оксалиплатинмен тағайындау кезінде 5-фторурацилді енгізумен байланысты уыттылық дамығанда 5-фторурацил дозасын тиісінше түзету қажет.

ДДҰ бойынша ауырлықтың 4-дәрежесіндегі диарея, 3-4 дәрежедегі нейтропения (нейтрофилдер $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$), фебрильді нейтропения (нейтрофилдердің абсолюттік деңгейі $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$, температурасы $> 38.3^\circ\text{C}$ немесе тұрақты температурасы $> 38^\circ\text{C}$ 1 сағаттан астам инфекцияның клиникалық және микробиологиялық расталуынсыз этиологиясы белгісіз қызба) немесе 3-4 дәрежедегі тромбоцитопения (тромбоциттер саны $< 50 \times 10^9/\text{л}$) дамыған кезде, оксалиплатин дозасын егер қажет болса, 5-фторурацил дозасын түзетуге қосымша $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ -тан $65 \text{ мг}/\text{м}^2$ -қа дейін (метастаздық колоректальді обырды емдеу кезінде) немесе $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ -қа дейін (адьювантты ем кезінде) төмендету қажет.

Өкпе тарапынан бұзылулар

Басқа себептермен түсіндірілмейтін қақырықсыз жөтел, диспноэ, сырылдар дамыған кезде немесе рентгенологиялық зерттеу кезінде өкпе инфильтраттары анықталғанда, оксалиплатинмен емдеуді интерстициальдық пневмонитті анықтағанға дейін тоқтату керек (4.8 бөлімін қараңыз).

Қан тарапынан бұзылулар

Гемолиздік-уремиялық синдром өмірге қауіпті жағымсыз әсер болып табылады. Оксалиплатинді қолдану қатар жүретін тромбоцитопениямен гемоглобиннің жылдам төмендеуі, билирубин, креатинин, азот, мочевиная деңгейлерінің, қан сарысуындағы лактатдегидрогиназа (ЛДГ) белсенділігінің жоғарылауы сияқты микроангиопатиялық гемолиздік анемияның алғашқы симптомдары пайда болғанда тоқтатылуы тиіс. Бұл ретте дамып жатқан бүйрек жеткіліксіздігі оксалиплатинмен емді тоқтатқаннан кейін қайтымсыз болуы және диализ жүргізуді талап етуі мүмкін. Оксалиплатинмен емдеу кезінде диссеминацияланған қантамыршілік ұюдың (ДҚҰ) дамуы, оның ішінде өліммен аяқталатыны туралы хабарламалар бар. ДҚҰ алғашқы көріністерінде оксалиплатин енгізуді тоқтатып және тиісті емдік шараларды бастау керек (4.8 бөлімін қараңыз).

QT аралығының ұзаруы

Оксалиплатинмен емдеу кезінде QT аралығының ұзаруы мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз), ол «пируэт» типті қарыншалық тахикардияны қоса, оның ішінде өліммен аяқталатын, ауыр қарыншалық аритмиялардың туындауына әкелуі мүмкін. Оксалиплатин инфузиясына дейін және одан кейін QT аралығын жүйелі түрде анықтап отыру қажет. Анамнезінде QT аралығының ұзару эпизодтары бар пациенттерде немесе QT аралығының ұзаруына бейім факторлары (мысалы, QT аралығын ұзартатын препараттармен бір мезгілде қолданғанда, гипокалиемия, гипокальциемия немесе гипомагниемия сияқты электролиттік бұзылулар кезінде) бар пациенттерде оксалиплатинді сақтықпен қолданған жөн. QT аралығы ұзарған кезде оксалиплатинмен емдеуді тоқтату керек (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Рабдомиолиз

Оксалиплатинмен емдеу кезінде рабдомиолиздің дамуы, оның ішінде өліммен аяқталатыны туралы хабарлар бар. Әлсіздікпен, қызбамен немесе несептің күңгірттенуімен бірге бұлшықет ауыруы және ісінуі пайда болғанда, оксалиплатинмен емдеуді тоқтату керек. Егер рабдомиолиз диагнозы расталса, онда тиісті емдік шараларды бастау қажет. Рабдомиолиз туындатуға қабілетті басқа дәрілік заттарды біріктіріп тағайындаған жағдайда сақ болу қажет (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Асқазан-ішектің ойық жаралары, асқазан-ішектен қан кетулер және тесілулер

Оксалиплатинді қолданған кезде асқазан-ішек ойық жаралары және онымен байланысты асқынулар, мысалы, асқазан-ішектен қан кетулер және өлімге әкелуі мүмкін тесілулер дамуы мүмкін. Асқазан-ішек ойық жаралары дамыған жағдайда оксалиплатинмен емдеуді тоқтатып, тиісті емдік шаралар жүргізуді бастау қажет (4.8 бөлімін қараңыз).

Бауыр тарапынан бұзылулар

Бауырдағы метастаздарға байланысты емес бауыр функциясының бұзылуы немесе порталдық гипертензия туындаған кезде, оксалиплатинді қолдану арқылы сирек туындайтын бауыр - қантамыр бұзылуларының даму ықтималдығын қарастырған жөн. Оксалиплатинді құрсақ ішіне енгізуге болмайды, өйткені бұл тәсіл кезінде абдоминальді қан кету дамуы мүмкін.

Иммуносупрессиялық әсерлер / Инфекцияларға жоғары сезімталдық

Цитоытты препараттармен емдеу салдарынан иммунитеті әлсіреген пациенттерді тірі немесе тірі аттенуирленген вакциналармен вакцинациялау, ауыр немесе өлімге әкелетін инфекциялардың дамуына әкелуі мүмкін. Оксалиплатин қабылдаған пациенттерді тірі вакциналармен вакцинациялаудан аулақ болу керек. Өлтірілген немесе белсенділігі жойылған вакциналармен вакцинациялауға болады; дегенмен, мұндай вакциналарға иммундық жауап төмендеуі мүмкін.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Оксалиплатинді 85 мг/м² бір реттік дозада енгізу, тікелей 5-фторурацилді енгізу алдында пациент организмінде 5-фторурацилдің болуына әсер етпейді.

Эритромицинмен, салицилаттармен, гранисетронмен, паклитакселмен және вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда оксалиплатиннің *in vitro* қан плазмасы ақуыздарымен байланысуының елеулі өзгерісі байқалған жоқ.

QT аралығының ұзаруын туындататын басқа дәрілік заттармен бір мезгілде оксалиплатинмен емдеу кезінде сақтық таныту ұсынылады. Осындай дәрілік заттармен біріктіріп тағайындау жағдайында QT аралығы мұқият бақылануы тиіс. Оксалиплатинмен емдеуді рабдомиолиздің дамуына әкелуі мүмкін басқа дәрілік препараттармен бір мезгілде жүргізген кезде сақ болу ұсынылады (4.4 бөлімін қараңыз).

Оксалиплатин қабылдаған пациенттерді тірі немесе тірі аттенуирленген вакциналармен вакцинациялаудан аулақ болу керек (4.4 бөлімін қараңыз).

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Бүгінгі күні оксалиплатинді жүктілік кезінде қолдану қауіпсіздігі бойынша қолжетімді деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде препараттың репродуктивті уыттылығы бар екені анықталды (5.3 бөлімін қараңыз). Сондықтан оксалиплатинді жүктілік кезінде, сондай-ақ контрацепция әдістерін қолданбайтын бала туатын жастағы әйелдерге қолдану ұсынылмайды.

Жүктілік кезінде оксалиплатинді қолдану мүмкіндігін шарана үшін ықтимал қауіпін мұқият бағалағаннан кейін және пациенттің келісімімен ғана қарастыруға болады.

Еркектер мен әйелдердегі контрацепция

Оксалиплатиннің гендік уытты әлеуетіне байланысты (5.3 бөлімін қараңыз) бала туу жасындағы әйелдер емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 9 ай ішінде тиімді контрацепция әдістерін қолдануы керек.

Ер адамдар емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 6 ай ішінде контрацепцияның тиімді әдістерін қолдануы керек.

Бала емізу

Оксалиплатиннің емшек сүтімен шығатыны зерттелмеген. Оксалиплатинмен емдеу кезінде бала емізуге болмайды.

Фертильділік

Клиникаға дейінгі зерттеулерде оксалиплатиннің гендік уытты әсерлері байқалды.

Оксалиплатинмен ем алатын ер адамдарға емнің барлық кезеңі ішінде және ем аяқталғаннан кейін 6 ай тиімді контрацепция әдістерін қолдану, сондай-ақ ем басталғанға дейін шәует консервациясы мүмкіндігі туралы кеңес алу қажет, өйткені оксалиплатин қайтымсыз белсіздікті туындатуы мүмкін. Әйелдер препаратты қолданған кезде және ем аяқталғаннан кейін 9 ай ішінде контрацепцияның сенімді дәрілерін қолдануы тиіс.

4.7. Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Препараттың көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсерін зерттеу жүргізілген жоқ. Алайда, оксалиплатинді қолдану бас айнарудың, жүрек айнаудың, құсудың және реакцияның жылдамдығы мен дұрыстығына әсер ететін басқа неврологиялық симптомдардың көріну қауіпін арттырады, осылайша көлік жүргізу және механизмдерді пайдалану қабілетін төмендетеді.

Көру бұзылулары, атап айтқанда өткінші көрмей қалу (ем тоқтатылғаннан кейін қайтымды) көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етуі мүмкін. Сондықтан пациенттерге осы симптомдардың көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне ықтимал әсері туралы ескерту қажет.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Оксалиплатинді 5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктіріп қолданғанда дамитын анағұрлым жиі жағымсыз реакциялар асқазан-ішек жолы тарапынан болатын реакциялар (диарея, жүрек айнуы, құсу, мукозит), гематологиялық (нейтропения, тромбоцитопения) және неврологиялық көріністер (жедел және дозаға тәуелді кумуляциялық шеткері сенсорлық нейропатия) болып табылады. Жалпы алғанда, бұл жағымсыз реакциялар 5-фторурацилмен және фолин қышқылымен ғана емдеумен салыстырғанда, 5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктірілген оксалиплатинмен емдеуде анағұрлым жиі және ауыр болып табылады.

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізімі

Төмендегі кестеде көрсетілген жағымсыз реакциялардың жиілігі метастаздық колоректальды обырды емдеудегі клиникалық зерттеулерден және бастапқы ісік

резекциясынан кейінгі тоқ ішектің обырының адьювантты емі кезінде (тиісінше 5-фторурацил/фолин қышқылымен оксалиплатиннің біріктірілімі топтарындағы 416 және 1108 пациентті қосқанда), сондай-ақ оксалиплатинді тіркеуден кейінгі қолдану деректерінен алынған.

Төмендегі жағымсыз реакциялар көріну жиілігіне байланысты мынадай градацияға сәйкес келтірілген: *өте жиі* ($\geq 1/10$); *жиі* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *жиі емес* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *сирек* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *өте сирек* ($< 1/10000$, *жекелеген хабарламаларды қоса*), *белгісіз (жиілігін қолда бар деректер негізінде анықтау мүмкін емес)*.

Толығырақ ақпарат кестеден кейін берілген.

MedDRA бойынша ағзалар жүйесінің класы	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек
Инфекциялық және паразиттік аурулар*	Инфекциялар	Ринит Жоғары тыныс жолдарының инфекциялары Нейтропениялық сепсис	Сепсис ¹	
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*	Анемия Нейтропения Тромбоцитопения Лейкопения Лимфопения	Фебрильді нейтропения ¹		Иммундық тромбоцитопения Гемолиттік анемия
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар *	Аллергия / аллергиялық реакциялар ²			
Метаболизм және тамақтанудың бұзылуы	Анорексия Гипергликемия Гипокалиемиа Гипернатриемия	Дегидратация Гипокальциемиа	Метаболизмдік ацидоз	
Психика тарапынан бұзылулар		Депрессия Ұйқысыздық	Күйгелектік	
Жүйке жүйесі тарапынан	Шеткері сенсорлық	Бас айналу		Дизартрия

бұзылулар *	нейропатия Сезімталдықтың бұзылуы Дисгевзия Бас ауыруы	Қимыл қозғалыс жүйкесінің невриті Менингизм		Артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы (АҚЛС немесе АҚЭС)**
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Конъюнктивит Көрудің бұзылуы		Көру жітілігінің транзиторлы төмендеуі Көру өрісінің жоғалуы, Көру жүйкесінің невриті Емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды, өтпелі көрмей қалу
Есту мүшесі және тепе теңдік тарапынан бұзылулар			Отоуыттылық	Керендік
Қантамырлар тарапынан бұзылулар		Қан кету Қан кернеулері Терең веналардың тромбозы Артериялық қысымның жоғарылауы		
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Диспноэ Жөтел Мұрыннан қан кету	Ықпалық Өкпе эмболиясы		Өкпенің жедел интерстициялық зақымдануы, кейде өліммен аяқталуы Өкпе фиброзы **
Асқазан-ішек жолы	Жүрек айнуы	Диспепсия Гастро-	Илеус	<i>Clostridium difficile</i> туындаған

тарапынан бұзылулар *	Диарея Құсу Стоматит/мук озит Іш аумағының ауыруы Іш қату	эзофагальді рефлюкс Асқазан-ішектен қан кету Ректальді қан кету	Ішек бітелісі	диареяны қоса, колит Панкреатит
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Терінің зақымдалуы Алопеция	Алақан мен табан терісінің қабыршақтануы (мысалы, алақан-табан синдромы) Эритематозды бөртулер Бөртпе Қатты терлеу Тырнақ тарапынан өзгерістер		
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Арқаның ауыруы	Артралгия Сүйектердің ауыруы		
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар		Гематурия Дизурия Несеп шығару жиілігінің бұзылуы		
Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар	Шаршау Қызба ³ Әлсіздік Ауыру			

	Енгізу орнындағы реакциялар ⁴			
Зертханалық және аспаптық зерттеулер	Бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы Сілтілік фосфатаза белсенділігінің жоғарылауы Билирубин мен лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы Дене салмағының артуы (адьювантты ем кезінде)	Креатинин деңгейінің жоғарылауы Дене салмағының төмендеуі (метастаздық колоректальді обыр кезіндегі ем)		
Жарақаттар, уыттану және ем шарадан асқынулар		Құлау		

* Толық ақпаратты төмендегі бөлімнен қараңыз

** 4.4 бөлімін қараңыз

¹ Жиі: нейтропениялық сепсис, соның ішінде өліммен аяқталуы.

² Өте жиі: Аллергия/аллергиялық реакциялар, негізінен инфузия кезінде пайда болатын, соның ішінде өліммен аяқталуы. Жиі: тері бөртпесі (атап айтқанда, есекжем), конъюнктивит, ринит сияқты аллергиялық реакциялар. Жиі: анафилаксиялық немесе анафилактоидты реакцияларға бронх түйілуі, ангиодистрофия, гипотония кезіндегі кеуде ауыруы және анафилаксиялық шок жатады. Оксалиплатин инфузиясынан бірнеше сағат немесе тіпті күн өткен соң кешіктірілген аса жоғары сезімталдық реакциясы туралы хабарланды.

³ Өте жиі: температураның жоғарылауы, инфекциямен байланысты тремор (қызбалық нейтропениямен немесе онсыз) немесе иммунологиялық механизмі бар температураның оқшауланған жоғарылауы.

⁴ Инъекция орнының ауыруы, қызару, ісіну және тромбозды қамтитын инъекция орнының реакциялары туралы хабарланды. Экстравазация инъекция орнының ауыруын және қабынуды туындатады, олар ауыр сипатта болуы мүмкін және, әсіресе оксалиплатин шеткері венаға енгізілсе некроз сияқты асқынулардың дамуына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Жекеленген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Инфекциялар және инвазиялар

Ауырлық дәрежесі бойынша жиілігі (% бойынша пациенттер санымен)

Оксалиплатин 85 мг/м² және 5-фторурацил/фолин қышқылы әр 2 апта сайын	Метастаздық обырды емдеу	Адьювантты ем
	Барлық ауырлық дәрежелері	Барлық ауырлық дәрежелері
Сепсис (оның ішінде сепсис және нейтропениялық сепсис)	1.5	1.7

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

- Сепсистік шок, өліммен аяқталуды қоса.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Ауырлық дәрежесі бойынша жиілігі (% бойынша пациенттер санымен)

Оксалиплатин 85 мг/м² және 5-фторурацил/фолин қышқылы әр 2 апта сайын	Метастаздық обырды емдеу			Адьювантты ем		
	Барлық ауырлық дәрежелері	3-ауырлық дәрежесі	4-ауырлық дәрежесі	Барлық ауырлық дәрежелері	3-ауырлық дәрежесі	4-ауырлық дәрежесі
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
Фебрильді нейтропения	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0

Сирек

- Диссеминацияланған қантамыршілік ұю (ДҚҰ), өліммен аяқталуды қоса (4.4 бөлімін қараңыз).

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

- Гемолиздік-уремиялық синдром, аутоиммунды панцитопения, салдарлық лейкоз.

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Ауырлық дәрежесі бойынша пациенттер санымен аллергиялық реакциялар жиілігі (%)

Оксалиплатин 85 мг/м² және 5-фторурацил/фолин қышқылы әр 2 апта сайын	Метастаздық обырды емдеу			Адьювантты ем		
	Барлық ауырлық дәрежелері	3-ауырлық дәрежесі	4-ауырлық дәрежесі	Барлық ауырлық дәрежелері	3-ауырлық дәрежесі	4-ауырлық дәрежесі
Аллергиялық реакциялар/аллергия	9.1	1.0	< 1	10.3	2.3	0.6

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Нейроуыттылық дозаны шектейтін жағымсыз реакция болып табылады. Дизестезиямен және/немесе аяқ-қол парестезиясымен сипатталатын сенсорлық нейропатияның симптомдарын (құрысумен немесе құрысусыз байқалатын) көбінесе суық қоздырады. Бұл симптомдар емделген пациенттердің 95%-ында кездеседі. Курстар арасындағы үзілістерде бәсеңдейтін осы симптомдардың ұзақтығы оксалиплатинмен емдеу курстары санының көбеюімен артады. Ауыру және/немесе функциялық бұзылулар туындаған кезде симптомдардың біліну ұзақтығына байланысты дозаны түзету немесе емдеуді тоқтату талап етіледі (4.4 бөлімін қараңыз).

Нақты қозғалыстарды орындау қиындықтарында көрінетін функциялық бұзылулар сенсорлық бұзылулардың ықтимал салдары болып табылады. Оксалиплатиннің 850 мг/м² (10 курс) кумуляциялық дозасы үшін функциялық бұзылулардың туындау қаупі шамамен 10%-ды құрайды, оксалиплатиннің кумуляциялық дозасы 1020 мг/м² (12 курс) жағдайында 20%-ға жетеді.

Көптеген жағдайларда неврологиялық симптомдар емді тоқтатқаннан кейін азаяды немесе жоғалады. Тоқ ішек обырын адьювантты емдеуді тоқтатқаннан кейін 6 айдан соң пациенттердің 87%-ында нейроуыттылық көріністері байқалмайды немесе әлсіз көрінеді. Алайда, науқастардың 3%-ында емдеу аяқталғаннан кейін 3 жылдан соң қарқындылығы орташа тұрақты ошақталған парестезиялар (2.3%) немесе функциялық белсенділікке әсер ететін парестезиялар (0.5%) байқалады.

Оксалиплатинмен емдеу аясында жедел нейросенсорлық көріністер байқалады (5.3 бөлімін қараңыз), олар әдетте препарат енгізілгеннен кейін бірнеше сағат ішінде пайда болады және көбінесе оларды суық қоздырады. Олар өткінші парестезиямен, дизестезиямен немесе гипестезиямен, сирек (1–2%) көмей-жұтқыншақтың жедел дизестезиясы синдромымен сипатталады, ол дисфагияның және респираторлық дистресс-синдромның объективті белгілерінсіз (цианоз немесе гипоксия) енгізу/түншығудың субъективті сезімімен, көмей түйілуімен немесе бронх түйілуімен (стридорсыз немесе ысқырықты демсіз) көрінеді. Әдетте бұл симптомдар антигистаминдік және бронх кеңейтетін дәрілерді енгізу арқылы да, ем жүргізусіз де жылдам басылады. Оксалиплатинмен емнің келесі циклдерінде инфузия уақытының артуы осы синдромның жиілігін азайтуға мүмкіндік береді (4.4 бөлімін қараңыз). Кейде шайнау бұлшықетінің түйілуі, бұлшықет жыбырлауы/миоклонус, қимыл үйлесімінің бұзылуы, жүрістің бұзылуы, атаксия немесе тепе-теңдіктің бұзылысы, жұтқыншақ немесе кеуде қуысының қысылуын сезіну, жайсыздық сезімі, ауыру сияқты симптомдар байқалады. Одан өзге, бас сүйек жүйкелерінің дисфункциясы жоғарыда аталған асқынулармен байланысты болуы мүмкін, сондай-ақ птоз, диплопия, афония/дисфония/қарлығы, кейде дауыс байламдарының салдануы, кейде афазия, үш тармақты жүйкенің невралгиясы/беттің ауыруы/көздің ауыруы, көру жітілігінің төмендеуі, көру аумағының бұзылуы ретінде сипатталатын тілдің дизестезиясы немесе дизартрия түрінде бөлек дамуы мүмкін.

Бұдан бөлек, оксалиплатинмен емдеу кезінде дизартрия, терең сіңір рефлекстерінің жойылуы және Лермитт симптомы сияқты симптомдардың дамуы туралы хабарланды. Көру жүйкесі невритінің жекелеген жағдайлары туралы хабарламалар бар.

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

- Құрысулар, мидың қанайналымының ишемиялық және геморрагиялық бұзылулары

Жүрек тарапынан бұзылулар

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

- қарыншалық аритмияға, соның ішінде өліммен аяқталуы мүмкін «пируэт» типті қарыншалық тахикардияға әкелуі мүмкін, QT аралығының ұзаруы (4.4 бөлімін қараңыз).
- миокард инфарктісі және коронарлық атероспазмды қоса, жедел коронарлық синдром және 5-ФУ және бевацизумабпен біріктірілімде оксалиплатинмен емделген пациенттердегі стенокардия.

Тыныс алу ағзалары, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

- ларингоспазм, пневмония және бронхопневмония, соның ішінде өліммен аяқталуы.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Ауырлық дәрежесі бойынша пациенттер санымен жиілігі (%)

Оксалиплатин 85 мг/м ² және 5-фторурацил/фолин қышқылы әр 2 апта сайын	Метастаздық обырды емдеу			Адьювантты ем		
	Барлық	3-	4-	Барлық	3-	4-

	ауырл ық дәреже лері	ауырл ық дәреж есі	ауырл ық дәреж есі	ауырл ық дәреже лері	ауырл ық дәреже сі	ауырл ық дәреже сі
Жүрек айну	69.9	8	< 1	73.7	4.8	0.3
Диарея	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Құсу	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Мукозит, стоматит	39.9	4	< 1	42.1	2.8	0.1

Асқазан-ішектік жақпаушылық дамығанда құсуға қарсы дәрілерді профилактикалық және емдік тағайындау қажет. Ауыр диарея/құсу, әсіресе оксалиплатинді 5-фторурацилмен бірге тағайындағанда дегидратацияның, салданған илеустің, ішек бітелуінің, гипокалиемияның, метаболизмдік ацидоздың дамуына және бүйрек функциясының бұзылуына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

- ішек ишемиясы, соның ішінде өліммен аяқталуы (4.4 бөлімін қараңыз).
- асқазан- ішек жолының ойық жарасы және тесілуі, бұл өліммен аяқталуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).
- эзофагит.

Бауыр және өт шығару жолы тарапынан бұзылулар

Өте сирек (<1/10,000):

– Бауырдың синусоидалы обструкция синдромы, сондай-ақ бауырдың веноокклюзиялық ауруы немесе бауыр пелиозы, регенерациялық түйіндік гиперплазия, перисинусоидалы фиброзды қоса алғанда, бауырдың бұзылуының осы түрімен байланысты патологиялық көріністер. Клиникалық көріністер порталды гипертензияға және/немесе трансаминазалардың жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

- Фокальды нодулярлық гиперплазия

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

- Аллергиялық васкулит

Бұлшықет, сүйек және дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар

Белгісіз (тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша)

– Рабдомиолиз, соның ішінде өліммен аяқталу жағдайлары (4.4 бөлімін қараңыз).

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Өте сирек (<1/10,000):

– Жедел өзекшелік некроз, жедел интерстициальдық нефрит және жедел бүйрек жеткіліксіздігі.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік заттардың «пайдасы – қаупі» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, дәрілік заттарды тіркеуден кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы зор. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік заттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9. Артық дозалану

Симптомдары: жағымсыз реакциялардың айқынырақ білінуі.

Емі: оксалиплатинге антидот белгісіз. Гематологиялық көрсеткіштерді мониторингілеу және симптоматикалық ем ұсынылады.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Антинеопластикалық басқа препараттар. Құрамында платина бар препараттар. Оксалиплатин.

АТХ коды L01XA03

Әсер ету механизмі

Оксалиплатин платина туындыларының жаңа класына жататын ісікке қарсы препарат, онда платина атомы оксалатпен және 1,2-диаминоциклогексанмен кешен түзеді. Оксалиплатин жалғыз энантиомер – цис-[оксалато(транс-л-1,2-DACH) платина] болып табылады.

Оксалиплатиннің адамның колоректальді обырының модельдерін қамтитын ісіктердің әртүрлі модельдерінде *in vitro* және *in vivo* цитоуытты әсерінің кең ауқымы бар. Оксалиплатин цисплатинге төзімді ісіктердің әртүрлі модельдеріне қарсы *in vitro* және *in vivo* цитоуытты әсерін де көрсетеді. Фторурацилмен біріктірілімде синергиялық цитоуытты әсер байқалады.

Оксалиплатиннің әсер ету механизмін зерттеу оксалиплатиннің биотрансформацияланған сулы туындылары ДНҚ-мен жіпше аралық және жіпше ішілік көпірлерді түзу арқылы өзара әрекеттесіп, ДНҚ синтезін тежейді, бұл цитоуытты және ісікке қарсы әсерлерге әкеледі деген болжамды растайды.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Оксалиплатиннің (әр 2 апта сайын 85 мг/м²) 5-фторурацил/фолин қышқылымен біріктірілген тиімділігі үш клиникалық зерттеуде метастаздық колоректальді обыры бар пациенттерде көрсетілді:

– Емнің бірінші желісі: EFC2962 III фазалық зерттеуіне емнің екі тобына рандомизацияланған 420 пациент кірді – тек 5-фторурацил/фолин қышқылын алған пациенттер (LV5FU2, n=210) және оксалиплатин мен 5-фторурацил/фолин қышқылымен (FOLFOX4, N =210) біріктіріп ем алған пациенттер;

– Бұрын емделген пациенттерде: EFC4584 III фазалық зерттеуіне иринотекан (CPT-11) және 5-фторурацил/фолин қышқылымен біріктірілген емге төзімділік танытқан бұрын емделген пациенттер енгізілді. Бұл зерттеуде 821 пациент үш топқа рандомизацияланды: тек 5-фторурацил/фолин қышқылын алғандар (LV5FU2, n=275), тек оксалиплатин (n=275) алғандар және оксалиплатин мен 5-фторурацил/фолин қышқылымен (FOLFOX4, n=271) біріктіріп ем алғандар;

– Бұрын емделген пациенттерде: EFC2964 II фазасының бақыланбайтын зерттеуіне бұрын 5-фторурацил/фолин қышқылымен ісікке қарсы ем алған және емге жауап бермеген пациенттер енгізілді, онда олар оксалиплатин мен 5-фторурацил/фолин қышқылымен (FOLFOX4, n =57) біріктіріп ем алды.

Екі рандомизацияланған клиникалық зерттеулер, EFC2962 емінің бірінші желісі және бұрын EFC4584 емделген пациенттерінде, тек 5-фторурацил/фолин қышқылымен емдеумен салыстырғанда емге жауап берудің сенімді жоғары деңгейін және ұзағырақ үдеусіз тіршілік ету қабілетінің (PFS)/аурудың үдеуіне дейінгі уақытты (TTP) көрсетті. Бұрын жүргізілген емге төзімділігі бар пациенттерді қамтитын EFC4584 зерттеуінде оксалиплатин мен 5-фторурацил/фолин қышқылының біріктірілімін алған топ пен тек 5-фторурацил/фолин қышқылын қабылдаған топ арасындағы жалпы тіршілік ету қабілетінің медианасының (ТЕК) айырмашылығы статистикалық сенімділікке жете алмады.

LV5FU2-мен салыстырғанда FOLFOX4 емнің жауап деңгейі

Жауап дәрежесі (%) (95% CI) Тәуелсіз радиологиялық талдау (бастапқы тағайындалған емге сәйкес талдау)	LV5FU2	FOLFOX4	Тек оксалиплатин
Бірінші желісі (EFC2962) Әрбір 8 апта сайын жауапты бағалау	22 (16–27)	49 (42–46)	Қатысты емес
P=0.0001			
Бұрын емделген пациенттер (EFC4584) (иринотекан (CPT-11) және 5- фторурацил/фолин қышқылының біріктіріліміне жауап бермегендер) Әрбір 6 апта сайын жауапты бағалау	0.7 (0.0–2.7)	11.1 (7.6–15.5)	1.1 (0.2–3.2)
P <0.0001			
Бұрын емделген пациенттер (EFC2964) (5- фторурацил/фолин қышқылы еміне жауап бермегендер) Әрбір 12 апта сайын жауапты бағалау	Қатысты емес	23 (13–36)	Қатысты емес

Үдеусіз тіршілік ету қабілетінің медианасы (PFS)/үдеуге дейінгі уақыт медианасы (TTP): LVFU2-мен салыстырғанда FOLFOX4

Медиана PFS/TTP, айлар (95% CI) Тәуелсіз радиологиялық талдау (бастапқы тағайындалған емге сәйкес талдау)	LV5FU2	FOLFOX4	Тек оксалиплатин
Емнің бірінші желісі EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2–8.8)	Қатысты емес
P=0.0003 (логарифмдік өзгертуші көрсеткіштер үшін)			
Бұрын EFC4584 ісікке қарсы ем қабылдаған пациенттер (иринотекан (CPT- 11) және 5-фторурацил/фолин қышқылының біріктіріліміне жауап бермегендер)	2.6 (1.8–2.9)	5.3 (4.7–6.1)	2.1 (1.6–2.7)
P<0.0001 (логарифмдік өзгертуші көрсеткіштер үшін)			
Бұрын EFC2964 ісікке қарсы ем қабылдаған пациенттер (5-фторурацил /фолин қышқылы)	Қатысты емес	5.1 (3.1–5.7)	Қатысты емес

Жалпы тіршілік ету қабілетінің медианасы (OS): LVFU2-мен салыстырғанда FOLFOX4

Жалпы тіршілік ету қабілетінің медианасы (OS), айлар (95% CI) (Бастапқы тағайындалған емге сәйкес талдау)	LV5FU2	FOLFOX4	Тек оксалиплатин
Емнің бірінші желісі (EFC2962)	14.7 (13.0–18.2)	16.2 (14.7–18.2)	Қатысты емес

	P=0.12 (логарифмдік өзгертуші көрсеткіштер үшін)		
Бұрын EFC4584 ісікке қарсы ем қабылдаған пациенттер (иринотекан (CPT-11) және 5-фторурацил/фолин қышқылының біріктіріліміне жауап бермегендер)	8.8 (7.3–9.3)	9.9 (9.1–10.5)	8.1 (7.2–8.7)
	P=0.09 (логарифмдік өзгертуші көрсеткіштер үшін)		
Бұрын EFC2964 ісікке қарсы ем қабылдаған пациенттер (5-фторурацил /фолин қышқылы)	Қатысты емес	5.1 (3.1–5.7)	Қатысты емес

Оксалиплатин мен 5-фторурацил/фолин қышқылын қабылдаған, емнің басында ауру симптомдары бар бұрын емделген пациенттер тобындағы (EFC4584) пациенттердің көпшілігінде тек 5-фторурацил/фолин қышқылын қабылдаған пациенттермен салыстырғанда аурудың көріністеріне қатысты жағдайдың айтарлықтай жақсарғаны байқалды (14.6% салыстырғанда 27.7%, $p=0.0033$).

Бұрын емделмеген пациенттерде (EFC2962) өмір сапасының қандай да бір көрсеткіші бойынша емнің екі тобы арасында статистикалық маңызды айырмашылық табылған жоқ. Дегенмен, жаһандық денсаулық пен ауыру индекстері бойынша өмір сапасының көрсеткіштері әдетте бақылау тобында жақсырақ және жүрек айнуы мен құсу көрсеткіші бойынша оксалиплатин тобында нашар болды. III фазалық адьювантты емді зерттеуде MOSAIC (EFC3313) 2246 пациент (Дьюк бойынша 899 II/B2 сатысы және Дьюк бойынша 1347 III/C сатысы) тоқ ішек обырының бастапқы ісігін толық резекциялағаннан кейін 2 топқа рандомизацияланды: тек 5-фторурацил/фолин қышқылымен емделген (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) және оксалиплатин мен 5-фторурацил/фолин қышқылының (FOLFOX 4, N=1123 (B2 / C) = 451/672) біріктірілімін алған.

EFC3313: пациенттердің жалпы тобында 3 жылдық оқиғасыз тіршілік ету қабілеті (бастапқы тағайындалған емге сәйкес талдау)*

Топ	LV5FU2	FOLFOX4
3 жылдық оқиғасыз тіршілік ету қабілеті (% , 95% CI)	73.3 (70.6–75.9)	78.7 (76.2–87.1)
Қауіп арақатынасы (95% CI)	0.76 (0.64-0.89)	
Логарифмдік ранг стратифицияланған тесті	P=0.0008	

* бақылау медианасы 44.2 айға дейін (барлық пациенттер кем дегенде 3 жыл бақыланды)

Зерттеу тек 5-фторурацил/фолин қышқылын (LV5FU2) қолданумен салыстырғанда үш жылдық оқиғасыз тіршілік ету қабілетіне қатысты оксалиплатин мен 5-фторурацил/фолин қышқылы (FOLFOX4) біріктірілімінің жалпы артықшылығын көрсетті.

EFC3313: аурудың сатысы бойынша 3 жылдық оқиғасыз тіршілік ету қабілеті (бастапқы тағайындалған емге сәйкес талдау)*

Аурудың сатысы	II сатысы (Дьюк бойынша B2)		III сатысы (Дьюк бойынша C)	
Емдік тобы	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4

spc- (KZ Kazakh) Oxaliplatin medac, concentrate for solution for infusion 5 mg/ml, 10 ml or 20 ml
National version: 12/2023

3 жылдық оқиғасыз тіршілік ету қабілеті (% , 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)
Қауіп арақатынасы (95% CI)	0.79 (0.57–1.09)		0.75 (0.62–0.90)	
Логарифмдік ранг тесті	P=0.151		P=0.002	

*орташа бақылау 44,2 айға дейін (барлық пациенттер кем дегенде 3 жыл бақыланды)

Жалпы тіршілік ету қабілеті (бастапқы тағайындалған емге сәйкес талдау)

MOSAIC зерттеу нәтижелерінің бастапқы көрсеткіші болып табылатын үдеусіз үш жылдық тіршілік ету қабілетін талдауын жүргізу кезінде пациенттердің 85.1% FOLFOX4 тобында тірі болды, ал LV5FU2 тобында бұл көрсеткіш 83.8% құрады. Бұл статистикалық маңыздылыққа жетпей, FOLFOX4 пайдасына өлімге ұшырау қаупінің жалпы 10% төмендеуіне әкелді (қауіп коэффициенті = 0.90). FOLFOX4 және LV5FU2 көрсеткіштері үшін сәйкесінше II сатыдағы (Duke 's B2) қосалқы топтағы 92.4% - ға қарсы 92.2% (қауіп коэффициенті = 1.01) және III сатыдағы (Duke' s C) қосалқы топтағы 78.1% - ға қарсы 80.4% (қауіп коэффициенті = 0.87) құрады.

Балалар

Балаларда оксалиплатинді қолданудың тиімділігі I фазаның (n=69) және II фазаның (n=166) екі клиникалық зерттеулерінде бағаланды. Жалпы алғанда, тығыз ісіктері бар 235 бала (7 айдан 22 жасқа дейін) пациенттер емделді. Оксалиплатиннің педиатриялық популяцияда монотерапия ретінде тиімділігі анықталмаған. II фазалық зерттеулердің екеуінде де пациенттерді қабылдау ісіктің жүргізіліп жатқан терапияға жауап бермеуіне байланысты тоқтатылды.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Оксалиплатиннің жекелеген белсенді метаболиттерінің фармакокинетикасы анықталмаған. Барлық байланыспаған белсенді және белсенді емес платина түрлерінің қоспасы түрінде келетін ультрафилтрацияланатын платинаның, 5 курс ішінде әр үш апта сайын 130 мг/м² дозада оксалиплатинді және 3 курс ішінде әр екі апта сайын 85 мг/м² дозада оксалиплатинді екі сағаттық инфузиядан кейінгі фармакокинетикасы кестеде көрсетілген:

Әр екі апта сайын 85 мг/м² дозада және әр 3 апта сайын 130 мг/м² дозада оксалиплатинді көп рет енгізгеннен кейін ультрафилтрацияланатын платина түрінде бағаланған платинаның фармакокинетикалық параметрлерінің жиынтық кестесі

Доза	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₄₈ (µg.h/ml)	AUC (µg.h/ml)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)	V _{ss} (l)	CL (l/h)
85 мг/м²								
Орташа мәні	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
Стандартты ауытқу	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
130 мг/м²								
Орташа мәні	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
Стандартты ауытқу	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

AUC₀₋₄₈ және C_{max} орташа мәндері 3-курста (85 мг/м²) немесе 5-курста (130 мг/м²) анықталды.

AUC (қисық асты ауданы), V_{ss} және CL орташа мәндері 1-курста анықталды.

C_{max} , AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} (тепе теңдік жағдайында таралу көлемі) және CL (метаболизмнің толық клиренсі) мәндері компартменттік емес талдау әдісімен анықталды. $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, және $t_{1/2\gamma}$ компартменттік талдау әдісімен анықталды (біріктірілген 1 – 3 курстар).

Таралуы

2 сағаттық инфузияның соңына қарай енгізілген платинаның 15%-ы қаннан табылады, ал қалған 85%-ы тіндерге тез таралады немесе бүйрекпен шығарылады. Платинаның эритроциттер және плазма компоненттерімен қайтымсыз байланысуы оксалиплатинмен байланысқан жартылай шығарылу кезеңінің эритроциттер мен сарысулық альбуминнің жартылай өмір сүру кезеңіне жақындауына әкеледі. Оксалиплатинді әр екі апта сайын 85 мг/м² дозада немесе әр үш апта сайын 130 мг/м² дозада енгізгеннен кейін ультрафилтрацияланған платинаның жинақталуы байқалмаған және емнің бірінші курсына тұрақты концентрацияға қол жеткізіледі.

Биотрансформациясы

In vitro биотрансформациясы ферменттік емес деградацияның нәтижесі болып табылады, сондай-ақ P450 цитохромының қатысуымен диаминоциклогексан сақинасының (DACH) метаболизмі туралы дәлелдер жоқ. Оксалиплатин пациенттердің организмінде елеулі биотрансформацияға ұшырайды және өзгермеген препарат екі сағаттық инфузияның соңына қарай қан плазмасы ультрафилтратында анықталмайды. Кешірек кезеңде жүйелі қанағымда кейбір белсенді емес конъюгаттармен қатар монохлоро -, дихлоро - және диакво туынды DACH-платиналарды қоса, биотрансформацияның жекелеген цитоуытты өнімдері анықталады.

Шығарылуы

Платина ең алдымен несеппен шығарылады, негізінен инфузиядан кейінгі алғашқы 48 сағат ішінде. Бесінші күні барлық дозаның шамамен 54% – ы несепте, ал 3% - дан азы нәжісте анықталады.

Бүйрек функциясының бұзылуы кезінде шығарылуы

Бүйрек функциясының бұзылуының оксалиплатиннің шығарылуына әсері бүйрек функциясының әртүрлі дәрежедегі бұзылулары бар пациенттерде зерттелді. Оксалиплатин бүйрек функциясы қалыпты бақылау тобындағы пациенттерге ($Cl_{Cr} > 80$ мл/мин, n=12), жеңіл ($Cl_{Cr} = 50$ -ден 80 мл/мин, n=13) және бүйрек жеткіліксіздігінің орташа дәрежесі ($Cl_{Cr} = 30$ -дан 49 мл-ге дейін/мин, n=11); және бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге 65 мг/м² дозада ($Cl_{Cr} 30$ мл/мин, n=5). Препаратты қолдану ұзақтығының медианасы сәйкесінше 9, 4, 6 және 3 курстарды құрады, ал химиотерапияның 1 курсынағы фармакокинетикалық деректер сәйкесінше 11, 13, 10 және 4 пациенттен алынды.

Бүйрек жеткіліксіздігінің жоғарылауымен AUC және ультрафилтрацияланған платинаның AUC/доза арақатынасының жоғарылауы және V_{ss} теппе-теңдік жағдайында жалпы және бүйрек клиренсінің және таралу көлемінің төмендеуі байқалды, әсіресе бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердің шағын тобында: AUC/доза арақатынасы үшін бүйрек функциясы қалыпты және бүйректік статус бойынша орташа арақатынастардың нүктелік бағалауы (90% СА) бүйректің жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар және бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін сәйкесінше 1.36 (1.08, 1.71), 2,34 (1.82, 3.01) және 4.81 (3.49, 6.64) құрайды.

Оксалиплатиннің шығарылуы креатинин клиренсімен елеулі дәрежеде корреляцияланды. Ультрафилтрацияланған платинаның толық клиренсі 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) және 0.21 (0.15, 0.29), ал V_{ss} – 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) және тиісінше бүйректің жеңіл, орташа және ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін 0.27 (0.20, 0.36) .

Бүйрек функциясының қалыпты тобымен салыстырғанда бүйректің жеңіл, орташа және ауыр жеткіліксіздігі бар топтарындағы ультрафилтрацияланған платинаның толық клиренсі сәйкесінше 26%, 57% және 79% төмендеді.

Бүйрек функциясының қалыпты тобымен салыстырғанда бүйректің жеңіл, орташа және ауыр жеткіліксіздігі бар топтарындағы ультрафилтрацияланған платинаның бүйрек клиренсі сәйкесінше 30%, 65% және 84% төмендеді.

Бүйрек жеткіліксіздігінің ауырлық дәрежесінің жоғарылауымен, негізінен бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер тобында ультрафилтрацияланған платинаның бета-жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруы байқалды. Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердің аздаған санына қарамастан, бұл деректер бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде мазасыздық тудырды және бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге оксалиплатин тағайындау кезінде ескерілуі тиіс (4.2, 4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Зертханалық жануарларға (тышқандар, егеуқұйрықтар, иттер және/немесе маймылдар) оксалиплатинді бір және көп рет енгізілген зерттеулерде осы препарат үшін сүйек кемігі, асқазан-ішек жолы, бүйрек, аталық без, жүйке жүйесі және жүрек сияқты нысана ағзалар анықталды. Жануарлардың нысана ағзаларында құрамында платина бар басқа препараттарға ұқсас, сондай-ақ жүрек тарапынан болатын әсерлерді қоспағанда, онкологиялық пациенттерді емдеуге арналған ДНҚ-ны зақымдайтын цитоытты препараттардың уытты әсерлері байқалған.

Жүрекке әсері тек иттерде байқалды және қарыншалардың өліммен аяқталатын фибрилляциясымен байқалатын электрофизиологиялық бұзылуларды қамтыды. Кардиоуыттылық тек иттерде байқалуы ғана емес, сондай-ақ иттерде өліммен аяқталатын кардиоуытты әсерлерге әкелетін дозаларды (150 мг/м²) адамдарда жағымдылығы жақсы болғандықтан да иттерге тән деп саналады.

Егеуқұйрықтардың сенсорлық нейрондарына жасалған клиникаға дейінгі зерттеу нәтижелері оксалиплатинді қолданумен байланысты жедел нейросенсорлық симптомдар потенциал-тәуелді Na⁺ өзекшелерімен өзара әрекеттесуге байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді.

Оксалиплатин сүтқоректілердің жасушалары негізінде тест-жүйелерде мутагендік және кластогендік қасиеттерді көрсетті және егеуқұйрықтарда эмбриофетальді уытты әсерлерді тудырды. Канцерогенділігі бойынша зерттеулер жүргізілмегенімен, оксалиплатин ықтимал канцероген болып саналады.

6 ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Инъекцияға арналған су.

6.2. Үйлесімсіздігі

Оксалиплатинді сұйылтқаннан кейін:

- Бір инфузиялық ыдыста немесе инфузиялық жүйеде басқа дәрілік препараттармен араластыруға **БОЛМАЙДЫ**. Оксалиплатинді фолин қышқылымен бір мезгілде Ү-тәрізді инфузиялық жүйенің көмегімен енгізуге болады (4.2 бөлімін қараңыз).
- Сілтілі дәрілік препараттармен немесе ерітінділермен, атап айтқанда 5-фторурацилмен, фолин қышқылымен, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар препараттармен және басқа дәрілік препараттардың трометамол тұздарымен араластыруға **БОЛМАЙДЫ**. Дәрілік препараттар мен сілтілі тектес ерітінділер оксалиплатиннің тұрақтылығына кері әсер етеді (4.2 бөлімін қараңыз).
- Натрий хлоридінің ерітіндісімен немесе құрамында хлоридтер бар кез келген басқа ерітіндімен (кальций, калий немесе натрий хлоридтерін қоса) сұйылтуға **БОЛМАЙДЫ**.
- Инфузиялық енгізу үшін бір құтыда немесе жүйеде басқа препараттармен араластыруға **БОЛМАЙДЫ** (фолин қышқылымен бір мезгілде қолдану жөніндегі ұсынымдарға қатысты 4.2 бөлімін қараңыз).

– Құрамында алюминий бар, вена ішіне енгізуге арналған құрылғыларды қолдануға **БОЛМАЙДЫ**.

–

6.3. Жарамдылық мерзімі

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сұйылтқаннан кейін химиялық және физикалық тұрақтылығы +2 °С – +8 °С температурада 48 сағат ішінде және +25 °С температурада 6 сағат ішінде көріністелді.

Микробиологиялық тұрғыдан сұйылтылған препарат дереу қолданылуы керек. Егер препарат дереу пайдаланылмаса, сақтау ұзақтығы мен шарттары үшін медициналық қызметкерлер жауап береді және ол әдетте 2 – 8 °С температурада 24 сағаттан аспау керек.

6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Құтыны жарықтан қорғау үшін картон қорапшада, 15 – 25 °С температурада сақтау керек.

Мүздатып қатыруға болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы

10 мл немесе 20 мл препараттан резеңке тығындармен герметикалық тығындалған және «flip-off» типті пластик қақпақтары бар алюминий қалпақшалармен қаусырылған мөлдір шыныдан жасалған (I типті) құтыларға салынады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтандыру шаралары.

Пайдаланылмаған дәрілік препараттың қалдықтарын, сондай-ақ шығын материалдарын, емдеу мекемесінде қабылданған цитостатикалық препараттармен жұмыс істеу жөніндегі ережелер мен операциялық ем шараларға сәйкес утилизациялау және жою қажет.

6.7. Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

Электрондық пошта: contact@medac.de

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын жолдау керек:

«медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин даңғылы 309, 55-кеңсе, телефон: +7 7273912706, электрондық пошта: info_kaz@medac.de

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№025442

ҚР-ДЗ-5№025443

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 09.12.2021

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады
<http://www.ndda.kz>