

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
2021 ж. «09» желтоқсан
№ N045718, N045710 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

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 концентраттың құрамында

белсенді зат – оксалиплатин 5 мг

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

- бастапқы ісіктің толық резекциясынан кейінгі тоқ ішектің III сатыдағы обыры (5-фторурацилмен және фолин қышқылымен біріктірілімдегі адьювантты ем);
- тоқ ішектің және тік ішектің метастаздық обыры (5-фторурацилмен және фолин қышқылымен біріктірілімдегі паллиативтік ем)

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимдері

ТЕК ЕРЕСЕК ПАЦИЕНТТЕРДЕ ҚОЛДАНЫЛАДЫ

Тоқ ішек обырын адьювантты емдеуге арналған Оксалиплатин медактың ұсынылған дозасы: 2 аптада 1 рет 12 курспен (6 ай) вена ішіне 85 мг/м².

Тоқ және тік ішектің метастаздық обырын емдеуге арналған Оксалиплатин медактың ұсынылған дозасы: аурудың үдеуіне дейін немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін 2 аптада 1 рет дене беткейінің 85 мг/м².

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

Оксалиплатин медак инфузиясы әрдайым фторпиримидиндерді (атап айтқанда, 5-фторурацилді) енгізуден бұрын жүруі тиіс.

Оксалиплатин медак 250 – 500 мл 5% глюкоза ерітіндісін 0.2 мг/мл – 0.7 мг/мл концентрациясында сұйылтқаннан кейін 2 – 6 сағат ішінде вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі, 0.7 мг/мл – бұл 85 мг/м² дозада енгізуге арналған инфузиялық ерітіндідегі оксалиплатиннің ең жоғары концентрациясы.

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

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Оксалиплатин медак бүйрек функциясы ауыр бұзылған пациенттерге енгізілмеуі керек (4.3 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

Бүйрек функциясының ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа бұзылуы бар пациенттерде Оксалиплатин медак емін ұсынылған 85 мг/м² дозадан бастауға болады (4.4 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясының ауырлық дәрежесі әртүрлі бұзылулары бар пациенттер қатысқан I фазадағы зерттеуде бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар 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 фторурацилмен біріктірілімде қолданылатын оксалиплатиннің уыттылығы артпайды. Егде жастағы пациенттерде Оксалиплатин медак дозасын түзету қажет емес.

Балаларда қолдану

Балалық шақта оксалиплатинді қолдану үшін көрсетілімдер жоқ. Тығыз ісіктері бар балалар мен жасөспірімдерде монотерапияда қолданған кезде оксалиплатиннің тиімділігі анықталған жоқ.

Енгізу тәсілі

Оксалиплатин медак вена ішіне инфузия арқылы енгізіледі.

Оксалиплатин медак енгізу прегидратация жүргізуді қажет етпейді.

Оксалиплатин медакты енгізер алдында 5% глюкоза ерітіндісінде кемінде 0.2 мг/мл концентрацияға дейін сұйылту қажет. Оксалиплатин медак ерітіндісі орталық веналық

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

National version: 12/2021

катетер арқылы немесе шеткері венаға 2–6 сағат ішінде енгізіледі. Оксалиплатин медақты инфузиялық енгізу әрқашан 5-фторурацилді енгізудің алдында жүруі тиіс.

Экстравазация жағдайында Оксалиплатин медақты енгізу дереу тоқтатылуы тиіс.

Дәрілік затты сұйылту және енгізу алдындағы сақтандыру шаралары

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

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

Егер препарат дереу пайдаланылмаса, медицина қызметкері сақтау шарттары мен ұзақтығы үшін жауап береді, ол, егер сұйылту стандартты асептикалық жағдайларда жүргізілмеген болса, әдетте 2 – 8°C температурада сақтау кезінде 24 сағаттан аспауы керек. Микробиологиялық тұрғыдан сұйылтылған препарат дереу қолданылуы тиіс.

Препаратты енгізу алдында сұйылту жөніндегі нұсқаулар 6.6 бөлімінде ұсынылған.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- оксалиплатинге немесе 6.1 бөлімінде аталған препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық
- бірінші емдеу курсы басталғанға дейін 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 дейін функциялық бұзылулары бар шеткері сенсорлық нейропатия
- бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі 30 мл/мин кем)
- бала емізу
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Оксалиплатин медакпен емдеуді тек мамандандырылған онкологиялық бөлімшелерде және цитоутты препараттармен емдеуде тәжірибесі бар онкологтың бақылауымен жүргізу керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа бұзылулары бар пациенттер жағымсыз реакцияларды 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 жағдайын мұқият бақылау қажет. Оксалиплатин медаққа анафилаксиялық реакция дамыған жағдайда, препарат инфузиясын дереу тоқтатып, тиісті симптоматикалық ем тағайындау керек. Аллергиялық реакциялар дамыған жағдайда Оксалиплатин медақты одан әрі қолдануға болмайды. Платинаның барлық қосылыстарына аса жоғары сезімталдықтың, оның ішінде өліммен аяқталатын айқаспалы реакция жағдайлары туралы хабарламалар бар.

Экстравазация жағдайында Оксалиплатин медак инфузиясын дереу тоқтатып, жергілікті симптоматикалық емдеуді бастау керек.

Неврологиялық симптомдар

Нейроуыттылықтың дамуына қатысты, әсіресе Оксалиплатин медакты басқа нейроуытты дәрілік препараттармен бір мезгілде қолданылғанда мұқият бақылау қажет. Оксалиплатин медакпен әрбір емдеу курсы бастар алдында нейроуыттылық белгілерін анықтауға қатысты неврологиялық тексеру жүргізу керек.

Инфузия барысында немесе 2 сағаттық инфузиядан кейін бірнеше сағат ішінде көмей-жұтқыншақтың жедел дизестезиясы дамиды пациенттерге (4.8 бөлімін қараңыз), Оксалиплатин медакты кезекті енгізуді 6 сағаттық инфузия түрінде жүргізу керек.

Шеткері нейропатия

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

- пациенттерді мазалайтын ұзақтығы 7 күннен асатын симптомдар кезінде Оксалиплатин медактың кезекті дозасы тоқ және тік ішектің метастаздық обырын емдеу кезінде 85 мг/м^2 -ден 65 мг/м^2 -ге дейін және тоқ ішек обырын адьювантты емдеу кезінде 75 мг/м^2 -ге дейін төмендетілуі тиіс;
- келесі курс басталғанға дейін сақталатын функциялық бұзылусыз байқалатын парестезия кезінде Оксалиплатин медактың кезекті дозасы тоқ және тік ішектің метастаздық обырын емдеу кезінде 85 мг/м^2 -ден 65 мг/м^2 -ге дейін және тоқ ішек обырын адьювантты емдеу кезінде 75 мг/м^2 -ге дейін төмендетілуі тиіс;
- функциялық бұзылулармен байқалатын парестезия сақталған жағдайда келесі курстың басында Оксалиплатин медакпен химиотерапия тоқтатылуы тиіс;
- Оксалиплатин медакты тоқтату аясында нейроуыттылық симптомдарының айқындылығы төмендеген кезде емдеуді қайта бастау туралы мәселені қарастыруға болады.

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

Артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы (АҚЛС)

Біріктірілген химиотерапияның құрамында оксалиплатин 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 көруге қатысты және неврологиялық бұзылулармен 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 мен құсумен көрініс табатын 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, салдық илеуске, ішек бітелуіне, гипокалиемияға, метаболизмдік ацидозға және бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін.

Ішек ишемиясы, оның ішінде оксалиплатинмен емдеу кезінде дамыған өліммен аяқталған жағдайлар туралы хабарламалар бар. Ішек ишемиясы дамығанда Оксалиплатин медакпен 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 $<50 \times 10^9/\text{л}$) Оксалиплатин медакпен 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 дамығандарға қосылуы мүмкін. Ауыр өтпейтін 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 Оксалиплатин медакпен 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 Оксалиплатин медак 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 Оксалиплатин медакпен емдеу 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 медак дозасын егер қажет болса, 5-фторурацил дозасын түзетуге қосымша 85-тен 65 мг/м²-ге дейін (метастаздық обырда) немесе 75 мг/м²-ге 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, Оксалиплатин медакпен емдеуді интерстициальді пневмонитті анықтағанға дейін тоқтату керек (4.8 бөлімін қараңыз).

Қан тарапынан бұзылулар

Гемолиздік-уремиялық синдром өмірге қауіпті жағымсыз әсер болып табылады. Оксалиплатин медакты қолдану қатар жүретін тромбоцитопениямен гемоглобиннің

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

National version: 12/2021

жылдам төмендеуі, билирубин, креатинин, азот, мочевина деңгейлерінің, қан сарысуындағы лактатдегидрогиназа (ЛДГ) белсенділігінің жоғарылауы сияқты микроангиопатиялық гемоліздік анемияның алғашқы симптомдары пайда болғанда тоқтатылуы тиіс. Бұл ретте дамып жатқан бүйрек функциясының жеткіліксіздігі оксалиплатинмен емді тоқтатқаннан кейін қайтымсыз болуы және диализ жүргізуді талап етуі мүмкін. Оксалиплатинмен емдеу кезінде диссеминацияланған тамырішілік ұюдың (ДТҰ) дамуы, оның ішінде өліммен аяқталатыны туралы хабарламалар бар. ДТҰ алғашқы көріністерінде Оксалиплатин медак енгізуді тоқтатып, 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 медак 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 гипوماгниемиа сияқты электролиттік бұзылулар кезінде) бар пациенттерде Оксалиплатин медакты сақтықпен қолданған жөн. QT аралығы ұзарған кезде Оксалиплатин медакпен 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 қатар жүретін бұлшықет ауыруы және ісінуі пайда болғанда Оксалиплатин медакпен 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 ойықжаралары, асқазан-ішектен қан кетулер және тесілулер

Оксалиплатинді қолданған кезде асқазан-ішек ойықжаралары және онымен байланысты асқынулар, мысалы, асқазан-ішектен қан кетулер және өлімге әкелуі мүмкін тесілулер дамуы мүмкін. Асқазан-ішек ойықжаралары дамыған жағдайда Оксалиплатин медакпен 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 гепато-қантaмыр бұзылыстарының даму ықтималдығын қарастырған жөн. Оксалиплатинді ішперде арқылы енгізуге болмайды, өйткені бұл тәсіл кезінде абдоминальдік қан кету дамуы мүмкін.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Оксалиплатинді 85 мг/м² бір реттік дозада енгізу кезінде тікелей 5-фторурацилді енгізу алдында 5-фторурацил биожетімділігінің өзгеруі байқалған жоқ.

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

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Фертильділік

Клиникаға дейінгі зерттеулер оксалиплатиннің геноуытты әсерлері байқалды.

Оксалиплатин медакпен ем алатын еркектерге емнің барлық кезеңі ішінде және ем аяқталғаннан кейін 6 ай бойы сенімді контрацепция дәрілерін қолдану, сондай-ақ ем басталғанға дейін шәует консервациясы мүмкіндігі туралы кеңес алу қажет, өйткені оксалиплатин қайтымсыз бедеулікті туындатуы мүмкін. Әйелдер препаратты қолданғанда және ем аяқталғаннан кейін 4 ай ішінде контрацепцияның сенімді дәрілерін қолдануы тиіс.

Жүктілік

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

Жүктілік кезінде Оксалиплатин медакты қолдану мүмкіндігін шарана үшін ықтимал қаупін мұқият бағалағаннан кейін және пациенттің келісімімен ғана қарастыруға болады.

Оксалиплатин медакпен емдеуді тоқтатқаннан кейін әйелдер үшін 4 ай бойы және еркектер үшін 6 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалану қажет.

Бала емізу

Оксалиплатиннің емшек сүтімен бірге шығатыны зерттелмеген. Оксалиплатин медакпен емдеу кезінде бала емізуге болмайды.

4.7. Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Препараттың көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсеріне зерттеу жүргізілген жоқ. Алайда, оксалиплатинді қолдану бас айналудың, жүрек айнудың, құсудың және реакцияның жылдамдығы мен дұрыстығына әсер ететін басқа неврологиялық симптомдардың көрініс табу қаупін арттырады, осылайша көлік жүргізу және механизмдерді қолдану қабілетін төмендетеді. Көру бұзылыстары, атап айтқанда уақытша көрмей қалу (ем тоқтатылғаннан кейін қайтымды) көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етуі мүмкін. Сондықтан пациенттерге осы симптомдардың көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне ықтимал әсері туралы ескерту қажет.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялардың жалпы сипаттамасы

spc- (KZ Kazakh) Oxaliplatin medac, concentrate for solution for infusion 5 mg/ml, 10 ml or 20 ml
National version: 12/2021

Оксалиплатинді фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктіріп қолданғанда дамитын анағұрлым жиі жағымсыз әсерлер 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 әсерлер фторурацилдің және фолин қышқылының монотерапиясымен салыстырғанда фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктірілген оксалиплатинмен емдеуде анағұрлым жиі және ауыр болып табылады.

Төменде көрініс табу жиілігіне байланысты мынадай градацияға сәйкес жағымсыз реакциялар 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*).

Өте жиі

- инфекциялар
- анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфоцитопения
- негізінен инфузия кезінде туындайтын, кейде өліммен аяқталатын аллергиялық реакциялар
- анорексия, гипергликемия, гипокалиемия, гипернатриемия
- шеткері сенсорлық нейропатия, сезімталдықтың бұзылуы, дәм сезудің бұзылуы, бас ауыру
- ентігу, жөтел, мұрыннан қан кету
- жүрек айну, құсу, диарея, стоматит, мукозит, іштің ауыруы, іш қату
- алопеция, терінің зақымдануы
- арқаның ауыруы
- фебрильді нейтропениямен немесе онсыз байқалатын инфекция себебінен немесе, бәлкім, иммунологиялық механизмдердің салдарынан шаршау, қызба, қалтырау (дірілдеу)
- астения, енгізу орнының ауыруы, реакциялар, оның ішінде препаратты енгізу орнының ауыруы, қызаруы, ісінуі және тромбоз
- бауыр ферменттерінің, сілтілік фосфатаза концентрациясының, билирубин мен лактатдегидрогеназа мөлшерінің жоғарылауы; дене салмағының жоғарылауы (адьювантты ем кезінде)

Жиі

- аллергиялық реакциялар, мысалы, есекжем типі бойынша тері бөртпесі, конъюнктивит және ринит
- бронх түйілуін, кеуденің ауыру сезімін, Квинке ісінуін, гипотензияны және анафилаксиялық шокты қамтитын анафилаксиялық немесе анафилактоидтық реакциялар, кейінге қалдырылған аса жоғары сезімталдық (инфузиядан кейін бірнеше сағат немесе күн өткен соң)
- ринит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары
- фебрильді нейтропения, нейтропениялық сепсис, оның ішінде өліммен аяқталатын
- дегидратация, гипокальциемия
- депрессия, ұйқысыздық

- бас айналу, менингизм, қимыл жүйкесінің невриті
- конъюнктивит, көрудің бұзылуы
- қан кету, «қан кернеулері», терең веналардың тромбозы, артериялық қысымның жоғарылауы
- диспепсия, гастро-эзофагальдік рефлюкс, асқазан-ішектен қан кету, тік ішектен қан кету
- алақан мен табан терісінің қабыршақтануы (мысалы, алақан-табан синдромы), эритематозды бөртпелер, бөртпе, аса тершеңдік, тырнақ тарапынан өзгерістер
- артралгия, сүйектердің ауыруы
- гематурия, дизурия, несеп шығару жиілігінің бұзылуы
- креатинин деңгейінің жоғарылауы, дене салмағының төмендеуі (тоқ ішектің және тік ішектің метастаздық обырын емдеуде)

– құлау

Жиі емес

- сепсис
- метаболизмдік ацидоз
- күйгелектік
- отоуыттылық
- илеус, ішек бітелісі

Сирек

- иммундық тромбоцитопения, гемолиздік анемия
- дизартрия, артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы (АҚЛС немесе АҚЭС, 4.4 бөлімін қараңыз.)
- көз жітілігінің өткінші төмендеуі, көру аумақтарын көрмей қалу, көру жүйкесінің невриті, емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды өтпелі көрмей қалу
- кереңдік
- өкпе фиброзы, өкпенің жедел интерстициальді зақымдануы, кейде өліммен аяқталуады (4.4 бөлімін қараңыз.)
- колит, соның ішінде *Clostridium difficile* туындатқан диарея, панкреатит
- өліммен аяқталған жағдайларды қамтитын қанның диссеминацияланған тамырішілік ұюы (ДТҰ) (4.4 бөлімін қараңыз.)

Өте сирек

- бауырдың венооклюзиялық ауруы деп те аталатын бауырдың синусоидальді обструкция синдромы немесе бауыр пурпурасын (бауыр пелиозы), бауыр тінінің түйіндік регенеративті гиперплазиясын, порталдық гипертензиямен және/немесе қандағы «бауыр» трансминазалары концентрациясының жоғарылауымен клиникалық түрде көрініс табатын перисинусоидты фиброзды қоса, бауырдың бұзылуынан туындаған патологиялық көріністер
- жедел тубулярлық некроз, жедел интерстициальді нефрит және бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі

Жиілігі белгісіз

- сепсистік шок, оның ішінде өліммен аяқталатын
- гемолиздік-уремиялық синдром, аутоиммундық панцитопения, салдарлық лейкоз

- құрысулар, ми қанайналымының ишемиялық және геморрагиялық бұзылулары
- «пируэт» типті қарыншалық тахикардияны қоса, ауыр қарыншалық аритмияға әкелуі мүмкін QT аралығының ұзаруы, оның ішінде өліммен аяқталатын (4.4 бөлімін қараңыз)
- жедел коронарлық синдром, оның ішінде миокард инфарктісі және коронарлық артериялардың түйілуі, 5-ФУ және бевацизумабпен біріктіріп оксалиплатин қабылдаған пациенттердегі стенокардия
- ларингоспазм, пневмония және бронхопневмония, оның ішінде өліммен аяқталатын жағдайлар
- ішек ишемиясы, оның ішінде өліммен аяқталатын жағдайлар (4.4 бөлімін қараңыз) , асқазан-ішек ойықжаралары және өліммен аяқталуы мүмкін тесілулер (4.4 бөлімін қараңыз), эзофагит
- аллергиялық васкулит
- рабдомиолиз, оның ішінде өліммен аяқталатын (4.4 бөлімін қараңыз.)

Жекеленген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Инфекциялар

Жиілігі (% бойынша пациенттер санымен)

| Оксалиплатин және 5-фторурацил/фолий қышқылы 85 мг/м ² | Метастаздық обырды емдеу үшін | | Адьювантты ем үшін | |
|--|-------------------------------|--|---------------------------|--|
| | Барлық ауырлық дәрежелері | | Барлық ауырлық дәрежелері | |
| Сепсис (оның ішінде сепсис және нейтропениялық сепсис) | 1.5 | | 1.7 | |

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиілігі (% бойынша пациенттер санымен)

| Оксалиплатин және 5-фторурацил/фолий қышқылы Әр 2 апта сайын 85 мг/м ² | Метастаздық обырды емдеу үшін | | | Адьювантты ем үшін | | |
|--|-------------------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
| | Барлық грейдтер | Грейд 3 | Грейд 4 | Барлық грейдтер | Грейд 3 | Грейд 4 |
| 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 |

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Грейдтер бойынша пациенттер санымен аллергиялық реакциялар жиілігі (%)

| Оксалиплатин және 5-фторурацил/фолий қышқылы Әр 2 апта сайын 85 мг/м ² | Метастаздық обырды емдеу үшін | | | Адьювантты ем үшін | | |
|--|-------------------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
| | Барлық грейдтер | Грейд 3 | Грейд 4 | Барлық грейдтер | Грейд 3 | Грейд 4 |
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| | ер | | | ер | | |
| Аллергиялық реакциялар/аллергия | 9.1 | 1.0 | < 1 | 10.3 | 2.3 | 0.6 |

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Нейроуыттылық дозаны шектейтін жағымсыз құбылыс 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 курстарының көбеюімен артады. Ауырсыну және/немесе функциялық бұзылулар туындаған кезде симптомдардың көріну 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) жиынтық дозасы үшін функциялық бұзылулардың туындау қаупі шамамен 10%-ды құрайды, оксалиплатиннің жиынтық дозасы 1020 мг/м² (12 курс) жағдайында 20%-ға жетеді. Көптеген жағдайларда неврологиялық симптомдар емді тоқтатқаннан кейін азаяды немесе жоғалады. Тоқ ішек обырын адыюантты емдеуді тоқтатқаннан кейін 6 айдан соң пациенттердің 87%-ында нейроуыттылық көріністері байқалмайды немесе айқындығы төмен. 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) еңтігу/түншығудың субъективті сезімімен, көмей түйілуімен немесе бронх түйілуімен (стридорсыз немесе ысқырық демсіз) көрініс табады. Әдетте бұл симптомдар антигистаминдік және бронхыны кеңейтетін дәрілерді енгізу арқылы да, ем жүргізусіз да 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 бұзылуы, жұтқыншақ немесе кеуде қысылғандай сезіну, жайсыздық сезімі, ауырсыну сияқты симптомдар байқалады. Одан өзге, бассүйек жүйкелерінің дисфункциясы жоғарыда аталған асқынулармен байланысты болуы мүмкін, сондай-ақ протоз, диплопия, афония/дисфония/қарлығы, кейде дауыс байламдарының параличі, кейде афазия, үштармақты жүйкенің невралгиясы/беттің ауыруы/көздің ауыруы, көру жітілігінің төмендеуі, көру аумағының бұзылуы ретінде сипатталатын тілдің дизестезиясы немесе дизартрия түрінде бөлек-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.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Пациенттер саны бойынша жиілік (%), грейд бойынша

| Оксалиплатин және 5-фторурацил/фолий қышқылы Әр 2 апта сайын 85 мг/м ² | Метастаздық обырды емдеу үшін | | | Адьювантты ем үшін | | |
|--|-------------------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
| | Барлық грейдте р | Грейд 3 | Грейд 4 | Барлық грейдте р | Грейд 3 | Грейд 4 |
| 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, салдық илеустің, ішек бітелуінің, гипокалиемияның, метаболизмдік ацидоздың дамуына және бүйрек функциясының бұзылуына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Экстравазация

Экстравазация ауырсыну сезімі мен қабынуды туындатады, олар ауыр сипатта болуы мүмкін және, әсіресе оксалиплатин шеткері венаға енгізілсе некроз сияқты асқынулардың дамуына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

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 әсерлердің айқын көрінісі.

Емі: Оксалиплатинге антидоты 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 су туындылары ДНҚ-мен жолақаралық және жолақішілік көпірлерді түзу арқылы өзара әрекеттесіп, ДНҚ синтезін тежейді, бұл цитоуытты және ісікке қарсы әсерлерге әкеледі деген болжамды растайды.

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, V_{ss} және CL орташа мәндері 1-курста анықталды.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} және CL мәндері компартменттік емес талдау әдісімен анықталды.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, and t_{1/2γ} 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 бүйрек арқылы шығарылады. Платинаның эритроциттер мен плазма компоненттерімен қайтымсыз байланысуы осы элементтермен байланысты оксалиплатиннің жартылай өмір сүру 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 циклінде тұрақты жағдайға қол жеткізіледі.

Метаболизм

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

Шығарылуы

Оксалиплатиннің организмнен шығарылуы креатинин клиренсімен өзара байланысты.

Бүйрек функциясы бұзылған жағдайда шығарылуы

Ультрафилтрацияланатын платинаның жалпы плазмалық клиренсі бүйректің қалыпты жағдайымен салыстырғанда бүйрек функциясының жеңіл 26%-ға, орташа 57%-ға және ауыр бұзылуында 79%-ға азаяды. Бүйрек функциясы ауыр бұзылған пациенттердің шектеулі санына қарамастан, бұл көрсеткіштер бүйрек функциясы ауыр бұзылған пациенттерді емдеу кезінде және бүйрек функциясы ауыр бұзылған пациенттерге Оксалиплатин медакты тағайындау кезінде ескерілуі тиіс (4.2, 4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Зертханалық жануарлардың түрлерінде (тышқандар, егеуқұйрықтар, иттер және/немесе маймылдар) бір және көп рет енгізілген зерттеулерде анықталған нысана-ағзалар сүйек кемігі, асқазан-ішек жолы, бүйрек, атабез, жүйке жүйесі және жүрек болды. Жануарлардың нысана-ағзаларында құрамында платина бар және жүрек тарапынан болатын әсерлерді қоспағанда, онкологиялық пациенттерді емдеу кезінде ДНҚ-ға зиян келтіретін басқа цитоуытты препараттардың әсеріне сәйкес келетін уытты әсерлер байқалған.

Жүрек тарапынан әсерлер тек иттерде байқалды және қарыншалардың өліммен аяқталатын фибрилляциясымен байқалатын электрофизиологиялық бұзылыстарды қамтыды. Кардиоуыттылық - тек иттерде байқалуы ғана емес, сондай-ақ иттерде өліммен аяқталатын кардиоуытты әсерлерге әкелетін дозаларды (150 мг/м²) пациенттер жақсы көтергені үшін де иттерге тән деп саналады.

Егеуқұйрықтардың сенсорлық нейрондарына жасалған клиникаға дейінгі зерттеу нәтижелері оксалиплатинді қолданумен байланысты жедел нейросенсорлық симптомдар потенциал-тәуелді Na⁺ өзекшелерімен 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

Оксалиплатин медақты сұйылтқаннан кейін бір инфузиялық ыдыста немесе инфузиялық жүйеде басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды. Оксалиплатин медақты фолин қышқылымен бір мезгілде Y-тәрізді инфузиялық жүйенің көмегімен енгізуге болады (6.6 бөлімін қараңыз).

– Сілтілі дәрілік заттармен немесе ерітінділермен, атап айтқанда 5-фторурацилмен, фолин қышқылымен, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар препараттармен және басқа да дәрілік заттардың трометамол тұздарымен араластыруға **БОЛМАЙДЫ**. Дәрілік заттар мен сілтілі ерітінділер оксалиплатиннің тұрақтылығына кері әсер етеді (6.6 бөлімін қараңыз).

– Натрий хлоридінің ерітіндісімен немесе құрамында хлорид иондары бар кез-келген 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 нұсқауларға қатысты 6.6 бөлімін қараңыз).

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

6.3. Жарамдылық мерзімі

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Құтыны 15 – 25 °C температурада жарықтан қорғауға арналған картон қорапшада сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды!

Сұйылтқаннан кейін дайындалған ерітіндінің химиялық және физикалық тұрақтылығы +2 °C-ден +8 °C-ге дейін 48 сағат ішінде және +25 °C-де 6 сағат ішінде көріністелді.

Егер ерітінді дереу пайдаланылмаса, пайдаланар алдындағы сақтау уақыты мен шарттары пайдаланушының жауапкершілігі болып табылады және әдетте 2 °C-ден 8 °C-ге дейін 24 сағаттан аспайды.

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.

Оксалиплатин медакты қолдану және сұйылту кезінде цитоуытты препараттармен жұмыс істеу бойынша барлық сақтандыру шараларын сақтау керек.

Қолдану жөніндегі нұсқаулықтар

Цитоуытты дәрілік заттармен жұмыс істеген кезде медицина қызметкерлері препарат қызметкердің өзіне және айналасындағыларға әсер етуінен қорғау 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 затпен жұмыс істейтін персоналды қорғауды қамтамасыз ететін жағдайларда қолданылатын дәрілік заттар туралы білімі бар оқытылған персонал жүргізуі тиіс. Осы мақсаттарға арналған жеке орын болуы қажет. Цитоуытты дәрілердің инфузиялық ерітінділері дайындалатын жерде темекі шегуге, тамақтануға немесе ішуге тыйым салынады. Персонал қажетті қорғағыш құралдармен, әсіресе ұзын жеңді халаттармен, қорғағыш маскалармен, қалпақшалармен, 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 «Утилизация» бөлімінде ұсынылған.

Концентрат немесе дайындалған Оксалиплатин медак ерітіндісі теріге тиген жағдайда оны көп мөлшердегі сумен жуып тастау керек. Концентрат немесе дайындалған Оксалиплатин медак ерітіндісі шырышты қабықтарға тиген жағдайда көп мөлшердегі сумен жуып тастау керек.

Енгізу кезіндегі ерекше сақтық шаралары

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

Оксалиплатин медак концентратын сұйылтылмаған түрде енгізуге **БОЛМАЙДЫ**.

Оксалиплатин медак концентратын сұйылту үшін тек 5% глюкоза ерітіндісін пайдалануға болады. Натрий хлориді ерітіндісінде немесе құрамында хлоридтер бар басқа ерітінділерде Оксалиплатин медак концентратын сұйылтуға **БОЛМАЙДЫ**.

Оксалиплатин медакты басқа дәрілік заттармен бір инфузиялық ыдыста араластыруға немесе бір мезгілде бір инфузиялық сызық арқылы енгізуге **БОЛМАЙДЫ**.

Оксалиплатин медакты дәрілік заттармен немесе сілтілі сипаттағы ерітінділермен араластыруға **БОЛМАЙДЫ** (әсіресе: 5-фторурацил, фолин қышқылы, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар препараттар, басқа препараттардағы трометамол тұздары). Дәрілік заттар мен сілтілі ерітінділер оксалиплатиннің тұрақтылығына теріс әсер етеді.

Инфузиялық ерітінді дайындауға арналған концентрат

Сұйылту алдында препаратты көзбен шолып тексеру қажет. Сұйылту үшін құрамында көрінетін бөгде бөлшектері жоқ мөлдір ерітінділер ғана пайдаланылуы тиіс.

Дәрілік зат тек бір рет қолдануға арналған. Дәрілік заттың қалған кез келген мөлшері утилизациялауға жатады («Утилизация» бөлімін қараңыз).

Инфузиялық енгізу алдында сұйылту

0.2 мг/мл және 0.7 мг/мл арасында оксалиплатин концентрациясын алу үшін құты(лар)дан концентраттың қажетті көлемін алу және 250 мл–500 мл 5% глюкоза ерітіндісін сұйылту. 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 медак +2°C – +8°C температурада 48 сағат бойы және +25°C температурада 6 сағат бойы химиялық және физикалық тұрғыдан тұрақты болады.

Микробиологиялық тұрғыдан сұйылтылған препарат дереу қолданылуы тиіс. Егер препарат дереу пайдаланылмаса, медицина қызметкері сақтау шарттары мен ұзақтығы үшін жауап береді, ол, егер сұйылту стандартты асептикалық жағдайларда жүргізілмеген болса, әдетте 2 – 8°C температурада сақтау кезінде 24 сағаттан аспауы керек.

Енгізер алдында препаратты көзбен шолып тексеру қажет. Инфузиялық енгізу үшін құрамында көрінетін бөгде бөлшектері жоқ мөлдір ерітінділер ғана пайдаланылуы тиіс.

Дайындалған инфузиялық ерітінді тек бір рет енгізуге арналған. Дайындалған ерітіндінің қалған кез келген мөлшері утилизациялауға жатады.

Оксалиплатин медакты сұйылту үшін құрамында натрий хлориді мен басқа хлоридтері бар ерітінділерді пайдалануға ЕШҚАШАН БОЛМАЙДЫ.

Инфузия жүргізу

Оксалиплатин медакты инфузиялық енгізу алдын ала гидратацияны талап етпейді.

Оксалиплатин концентрациясы кемінде 0.2 мг/мл глюкозаның 5% ерітіндісін 250 мл – 500 мл-де сұйылтқаннан кейін инфузиялық ерітіндіні орталық веналық катетер арқылы немесе шеткері венаға 2-6 сағат ішінде енгізу қажет. Оксалиплатин медак пен 5-фторурацилді бірге тағайындағанда Оксалиплатин медак әрқашан 5-фторурацил енгізудің алдында енгізілуі тиіс.

Фолин қышқылымен (кальций фолинаты немесе динатрий фолинаты) бірге енгізу бойынша нұсқаулар

5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтқаннан кейін 85 мг/м² дозада Оксалиплатин медактың вена ішіне инфузиясы фолин қышқылы ерітіндісінің инфузиясымен бір мезгілде 5% глюкоза ерітіндісінде 2-6 сағат бойы инфузия орнының алдына бірден орналастырылған Y- тәрізді инфузиялық сызықтық 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 хлорид бар басқа заттар бар ерітінділерде сұйылтуға болмайды.

5-фторурацилмен бірге енгізу бойынша нұсқаулар

Оксалиплатин медакты инфузиялық енгізу әрқашан фторпиримидиндерді, атап айтқанда 5-фторурацилді енгізудің алдында жүруі тиіс.

Оксалиплатин медак енгізілгеннен кейін инфузиялық сызықты жуу, содан кейін 5-фторурацил енгізуді бастау қажет.

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

Утилизация

Пайдаланылмаған дәрілік заттың қалдықтарын, сондай-ақ шығыс материалдарын емдеу мекемесінде қабылданған цитоуытты препараттармен жұмыс істеу жөніндегі ережелер мен операциялық процедураларға сәйкес утилизациялау және жою қажет.

6.7. Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

+49 4103 8006 0/+49 4103 8006 100

эл.пошта: contact@medac.de

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

«медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин даңғылы 309, 55-кеңсе, телефон, факс: +7 7273962037, эл.пошта: info_kaz@medac.de

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

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

Бірінші тіркеу күні:

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні:

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

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