

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «06»_____12_____2023 г.
№N069663, N069665

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оксалиплатин медак, концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл, 10 мл, 20 мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Оксалиплатин

2.2 Качественный и количественный состав

1 мл концентрата содержит

активное вещество – оксалиплатин 5 мг

1 флакон с 10 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 50 мг оксалиплатина

1 флакон с 20 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг оксалиплатина

Полный состав вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Оксалиплатин медак в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ) и фолиновой кислотой (ФК) показан:

- для адъювантной терапии рака ободочной кишки III стадии (С по Дьюку) после полной резекции первичной опухоли
- для лечения метастатического колоректального рака.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режимы дозирования

Оксалиплатин медак показан для применения только у взрослых пациентов!

Рекомендованная доза оксалиплатина для адъювантной терапии рака ободочной кишки составляет 85 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) для внутривенного введения 1 раз в 2 недели (12 курсов в течение 6 месяцев).

Рекомендованная доза оксалиплатина для лечения метастатического колоректального рака составляет 85 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) для внутривенного введения 1 раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Дозу оксалиплатина следует корректировать в зависимости от переносимости лечения (см. раздел 4.4).

Оксалиплатин всегда следует вводить до 5-фторурацила (5-ФУ).

Оксалиплатин вводится в виде внутривенной инфузии в течение 2–6 часов после разведения в 250–500 мл 5% раствора глюкозы в концентрации от 0.2 мг/мл до 0.7 мг/мл. 0.7 мг/мл – это максимальная концентрация оксалиплатина в инфузионном растворе для дозы 85 мг/м².

Оксалиплатин применяется в основном в комбинированных режимах химиотерапии, основанных на длительной инфузии 5-фторурацила. Для режимов химиотерапии, проводимых каждые две недели, 5-фторурацил вводится как комбинация болюсного введения и длительной инфузии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Оксалиплатин не следует вводить пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (см. разделы 4.3 и 5.2).

У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести рекомендуемая доза оксалиплатина составляет 85 мг/м² (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушениями функции печени

В исследовании фазы I, включившем пациентов с нарушениями функции печени различной степени тяжести, частота и тяжесть нарушений функции печени и желчевыводящих путей, по-видимому, были связаны с прогрессированием основного заболевания и показателями функциональной активности печени в начале заболевания. Во время клинических исследований специальная корректировка дозы оксалиплатина для пациентов с нарушениями функции печени не проводилась.

Пациенты пожилого возраста

Токсичность оксалиплатина, применяемого в монотерапии или в комбинации с 5-фторурацилом у пациентов старше 65 лет, не увеличивается. Коррекции дозы оксалиплатина у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение у детей

Применение оксалиплатина в детском возрасте не показано. Эффективность оксалиплатина при применении в монотерапии у детей и подростков с солидными опухолями не установлена.

Способ введения

Оксалиплатин вводится путем внутривенной инфузии.

Введение оксалиплатина не требует проведения гидратации.

Перед введением оксалиплатин необходимо развести в 250–500 мл 5% раствора глюкозы до концентрации не менее 0.2 мг/мл. Раствор оксалиплатина вводится через центральный венозный катетер или в периферическую вену в течение 2–6 часов. Инфузионное введение оксалиплатина всегда должно предшествовать введению 5-фторурацила.

В случае экстравазации введение препарата должно быть немедленно остановлено.

Меры предосторожности перед разведением и введением лекарственного средства

Перед введением Оксалиплатин медак необходимо развести. Для разведения Оксалиплатина медак необходимо применять только 5% раствор глюкозы.

При обращении с оксалиплатином должны соблюдаться все меры предосторожности, требуемые при обращении с цитотоксическими препаратами.

Инструкция по обращению с оксалиплатином

При обращении с цитотоксическими лекарственными препаратами медицинские работники должны принимать все необходимые меры предосторожности для обеспечения защиты от воздействия препарата на самого медицинского работника и окружающих.

Приготовление инфузионных растворов цитотоксических препаратов должно проводиться обученным персоналом со знаниями о применяемых лекарственных средствах в условиях,

которые обеспечивают сохранение целостности препарата, защиту окружающей среды и, особенно, защиту медицинского персонала, обращающегося с лекарственным препаратом, в соответствии с правилами, принятыми в лечебном учреждении. Необходимо иметь отдельное место, предназначенное для этих целей. Запрещается курить, принимать пищу или пить там, где происходит приготовление инфузионных растворов цитотоксических препаратов. Персонал должен быть обеспечен необходимыми защитными средствами, особенно халатами с длинными рукавами, защитными масками, колпачками, защитными очками, стерильными перчатками для однократного применения, защитными настольными пленками, контейнерами и ёмкостями для утилизации расходных материалов. Необходимо обращаться с осторожностью с биологическими отходами, такими как рвотные массы или испражнения пациентов.

Необходимо предупреждать беременных женщин, чтобы они избегали обращения с цитотоксическими препаратами. Со всеми поврежденными контейнерами необходимо обращаться с той же осторожностью, что и с загрязненными отходами. Все загрязненные отходы необходимо утилизировать в специально маркированных контейнерах. Дополнительная информация представлена в разделе 6.6.

При попадании концентрата или приготовленного раствора оксалиплатина на кожу, ее необходимо промыть большим объемом воды. При попадании концентрата или приготовленного раствора оксалиплатина на слизистые оболочки, их также необходимо промыть большим объемом воды.

Особые меры предосторожности во время введения

- НЕЛЬЗЯ применять устройства для внутривенного введения, содержащие алюминий.
- НЕЛЬЗЯ вводить концентрат оксалиплатина в неразведенном виде. Для разведения концентрата оксалиплатина можно использовать только 5% раствор глюкозы.
- НЕЛЬЗЯ разводить концентрат оксалиплатина в растворе хлорида натрия или других растворах, содержащих хлориды.
- НЕЛЬЗЯ смешивать оксалиплатин с другими лекарственными препаратами в одной инфузионной ёмкости или вводить одновременно через одну и ту же инфузионную систему.
- НЕЛЬЗЯ смешивать оксалиплатин с лекарственными препаратами или растворами щелочной природы (особенно с 5-фторурацилом, фолиновой кислотой, препаратами, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, соли трометамола в других лекарственных препаратах). Лекарственные препараты и растворы щелочной природы неблагоприятно влияют на стабильность оксалиплатина.

Концентрат для приготовления инфузионного раствора

Перед разведением препарат необходимо проверить визуально. Для разведения должны применяться только прозрачные растворы, не содержащие посторонних видимых частиц. Лекарственный препарат предназначен только для однократного применения. Любое оставшееся количество лекарственного препарата необходимо уничтожить (см. раздел 6.6).

Разведение перед инфузионным введением

Необходимый объем концентрата из флакона (ов) нужно развести в 250 мл – 500 мл 5% раствора глюкозы, чтобы получить концентрацию оксалиплатина между 0.2 мг/мл и 0.7 мг/мл. Оксалиплатин химически и физически стабилен при концентрации раствора в пределах от 0.2 мг/мл до 2 мг/мл. Инфузионный раствор вводится внутривенно.

После разведения в 5% растворе глюкозы оксалиплатин химически и физически стабилен в течение 48 часов при температуре +2 °С – +8 °С и в течение 6 часов при температуре +25 °С.

С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован незамедлительно. Если препарат не использован незамедлительно, медицинские

сотрудники несут ответственность за условия и длительность хранения, которое обычно не должно превышать 24 часа при хранении при температуре 2–8 °С.

Перед введением инфузионный раствор необходимо проверить визуально. Для инфузионного введения должны использоваться только прозрачные растворы, не содержащие посторонних видимых частиц.

Приготовленный инфузионный раствор предназначен только для однократного введения. Любое оставшееся количество приготовленного раствора необходимо уничтожить.

Для разведения оксалиплатина НИКОГДА НЕЛЬЗЯ использовать растворы, содержащие хлорид натрия и другие хлориды.

Проведение инфузии

Инфузионное введение оксалиплатина не требует предварительной гидратации пациента. После разведения в 250 мл – 500 мл 5% раствора глюкозы с концентрацией оксалиплатина не менее 0.2 мг/мл инфузионный раствор необходимо вводить через центральный венозный катетер или в периферическую вену в течение 2–6 часов. При комбинированной терапии оксалиплатином и 5-фторурацилом введение оксалиплатина всегда должно предшествовать введению 5-фторурацила.

Рекомендации по введению в сочетании с фолиновой кислотой (кальция фолинатом или динатрия фолинатом)

Внутривенная инфузия оксалиплатина в дозе 85 мг/м² после разведения в 5% растворе глюкозы проводится одновременно с инфузией раствора фолиновой кислоты в 5% растворе глюкозы в течение 2–6 часов при помощи Y-образной инфузионной линии, размещенной в месте инфузии. Эти два лекарственных средства не должны смешиваться в одной инфузионной ёмкости. Фолиновая кислота не должна содержать трометамол в качестве вспомогательного вещества и должна быть разведена в 5% изотоническом растворе глюкозы, и не должна разводиться в щелочных растворах или растворе хлорида натрия или растворах, содержащих другие хлориды.

Рекомендации по введению совместно с 5-фторурацилом

Инфузионное введение оксалиплатина всегда должно предшествовать введению 5-фторурацила.

После введения оксалиплатина необходимо промыть инфузионную систему и затем начать введение 5-фторурацила.

Дополнительная информация о лекарственных средствах, применяемых совместно с оксалиплатином, содержится в общих характеристиках данных препаратов.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к оксалиплатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- миелосупрессия (исходный уровень нейтрофилов менее $2 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) до начала первого курса лечения
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. раздел 5.2)
- грудное вскармливание
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение оксалиплатином следует проводить только в специализированных онкологических отделениях под наблюдением онколога, имеющего опыт лечения цитостатическими препаратами.

Нарушения функции почек

Пациенты с нарушениями функции почек от легкой до средней степени тяжести должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления нежелательных реакций и корректировки дозы в соответствии с проявлениями токсичности (см. раздел 5.2).

Реакции гиперчувствительности

Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе. В случае развития анафилактической реакции на оксалиплатин, инфузию препарата следует немедленно остановить и назначить соответствующее симптоматическое лечение. В случае развития аллергических реакций дальнейшее применение оксалиплатина противопоказано. Имеются сообщения о случаях перекрестных реакций гиперчувствительности на все соединения платины, в том числе летальных.

В случае экстравазации инфузию оксалиплатина следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение.

Неврологические симптомы

Необходимо тщательное наблюдение в отношении развития нейротоксичности, особенно при одновременном применении оксалиплатина с другими нейротоксичными лекарственными препаратами. Перед началом каждого курса терапии оксалиплатином следует проводить неврологическое обследование для выявления признаков нейротоксичности. Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия (см. раздел 4.8), последующие введения оксалиплатина следует проводить в виде 6-часовой инфузии.

Периферическая нейропатия

При развитии неврологической симптоматики (парестезия, дизестезия) нижеследующие рекомендации по коррекции дозы оксалиплатина зависят от длительности и тяжести неврологических симптомов:

- при симптомах, которые беспокоят пациентов более 7 дней, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 мг/м² до 65 мг/м² при терапии метастатического колоректального рака и до 75 мг/м² при адьювантной терапии рака ободочной кишки;
- при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до начала следующего курса, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена с 85 мг/м² до 65 мг/м² при терапии метастатического колоректального рака и до 75 мг/м² при адьювантной терапии рака ободочной кишки;
- при сохранении парестезии с функциональными нарушениями к началу следующего курса химиотерапия оксалиплатином должна быть прекращена;
- при уменьшении выраженности симптомов нейротоксичности на фоне отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут сохраняться до 3 лет после окончания лечения по схеме адьювантного применения препарата.

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)

Имеются сообщения о развитии синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии у отдельных пациентов, которые получали оксалиплатин в составе комбинированной химиотерапии. СЗОЛ является редким, быстро развивающимся, обратимым неврологическим состоянием, может сопровождаться судорогами, повышением артериального давления, головной болью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими расстройствами (см. раздел 4.8). Диагноз СЗОЛ подтверждается методами лучевой диагностики головного мозга, преимущественно МРТ (магнитно-резонансной томографией).

Тошнота, рвота, диарея, дегидратация и гематологические изменения

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой, требует профилактического и/или лечебного назначения противорвотных препаратов (см. раздел 4.8).

Тяжелая диарея или рвота, особенно при применении оксалиплатина в комбинации с 5-фторурацилом, могут привести к дегидратации, паралитическому илеусу, непроходимости кишечника, гипокалиемии, метаболическому ацидозу и почечной недостаточности.

Имеются сообщения о случаях ишемии кишечника, в том числе с летальным исходом, развившейся при лечении оксалиплатином. При развитии ишемии кишечника лечение оксалиплатином следует остановить, и принять соответствующие меры по лечению проявлений ишемии кишечника (см. раздел 4.8).

При развитии гематологической токсичности (количество нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$) следующий курс терапии оксалиплатином должен быть отложен до восстановления гематологических показателей до приемлемых значений. До начала лечения и перед каждым последующим курсом необходимо проводить общий анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Миелосупрессивные эффекты оксалиплатина могут добавляться к уже развившимся на фоне сочетанного применения других препаратов. Пациенты с тяжелой непроходящей миелосупрессией имеют высокий риск инфекционных осложнений. Имеются сообщения о развитии сепсиса, нейтропенического сепсиса и септического шока, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получающих лечение оксалиплатином (см. раздел 4.8). При развитии подобных инфекционных осложнений лечение оксалиплатином должно быть прекращено.

Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития диареи/рвоты, мукозита/стоматита и нейтропении после введения оксалиплатина и 5-фторурацила, чтобы они смогли незамедлительно проинформировать своего лечащего врача для проведения соответствующих лечебных мероприятий.

При развитии мукозита/стоматита с нейтропенией или без нее, следующее введение оксалиплатина следует отложить до полного разрешения или уменьшения выраженности мукозита/стоматита до 1-й степени и ниже и/или повышения количества нейтрофилов $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$.

При назначении оксалиплатина в сочетании с 5-фторурацилом (с или без фолиновой кислоты), необходима соответствующая коррекция дозы 5-фторурацила при развитии токсичности, связанной с введением 5-фторурацила.

При развитии диареи 4-ой степени тяжести по ВОЗ, нейтропении 3-4 степени (нейтрофилы $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестной этиологии без клинического или микробиологического подтверждения инфекции с абсолютным уровнем нейтрофилов $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$, температурой $> 38.3^\circ\text{C}$ или с устойчивой температурой $> 38^\circ\text{C}$ в течение более 1 часа), или тромбоцитопении 3-4 степени (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$), дозу оксалиплатина необходимо снизить с $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $65 \text{ мг}/\text{м}^2$ (при терапии метастатического колоректального рака) или до $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ (при адьювантной терапии), дополнительно к коррекции дозы 5-фторурацила, если это необходимо.

Нарушения со стороны легких

При развитии непродуктивного кашля, диспноэ, хрипов или выявлении легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании, необъяснимых другими причинами, лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны крови

Гемолитико-уремический синдром является жизнеугрожающим побочным эффектом. Применение оксалиплатина должно быть прекращено при появлении первых симптомов

микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение уровней билирубина, креатинина, азота, мочевины, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность после прекращения терапии оксалиплатином может быть необратимой и потребовать проведение диализа. Имеются сообщения о развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), в том числе с летальным исходом, при лечении оксалиплатином. При первых проявлениях ДВС введение оксалиплатина следует прекратить, и начать соответствующие лечебные мероприятия (см. раздел 4.8).

Удлинения интервала QT

При лечении оксалиплатином возможно удлинение интервала QT (см. раздел 4.8), которое может приводить к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», в том числе с летальным исходом. Необходимо на регулярной основе проводить определение интервала QT до и после инфузии оксалиплатина. У пациентов, в анамнезе которых имеются эпизоды удлинения интервала QT, или у пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомagneмия) оксалиплатин следует применять с осторожностью. При удлинении интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить (см. разделы 4.5 и 4.8).

Рабдомиолиз

Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза при лечении оксалиплатином, в том числе с летальным исходом. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение оксалиплатином должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то необходимо начать проведение соответствующих лечебных мероприятий. Необходимо проявлять осторожность в случаях сочетанного назначения других лекарственных средств, способных вызывать рабдомиолиз (см. раздел 4.5 и 4.8).

Желудочно-кишечные язвы, желудочно-кишечные кровотечения и перфорации

При применении оксалиплатина возможно развитие желудочно-кишечных язв и связанных с ними осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут иметь летальный исход. В случае развития желудочно-кишечных язв необходимо прекратить лечение оксалиплатином и начать проведение соответствующих лечебных мероприятий (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны печени

При возникновении нарушений функции печени или портальной гипертензии, не обусловленных метастазами в печень, следует рассмотреть вероятность развития гепатососудистых нарушений, достаточно редко вызываемых применением оксалиплатина. Оксалиплатин не следует вводить внутривенно, поскольку при таком способе введения может развиваться абдоминальное кровотечение.

Иммуносупрессивные эффекты/ Повышенная восприимчивость к инфекциям

Вакцинация живыми или живыми аттенуированными вакцинами пациентов с ослабленным иммунитетом вследствие введения цитотоксических препаратов может привести к развитию тяжелых или летальных инфекций. Следует избегать вакцинации живыми вакцинами пациентов, получающих оксалиплатин. Возможна вакцинация убитыми или инактивированными вакцинами; однако, иммунный ответ на такие вакцины может быть снижен.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Введение оксалиплатина в разовой дозе 85 мг/м² непосредственно перед введением 5-фторурацила не влияет на присутствие 5-фторурацила в организме пациента.

При одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроевой кислотой не наблюдалось значимого изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови *in vitro*.

Рекомендуется соблюдать осторожность при терапии оксалиплатином одновременно с другими лекарственными средствами, которые вызывают удлинение интервала QT. В случае сочетанного назначения с такими лекарственными средствами интервал QT должен тщательно контролироваться. Рекомендуется соблюдать осторожность, когда лечение оксалиплатином проводят одновременно с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать развитие рабдомиолиза (см. раздел 4.4).

Следует избегать вакцинации живыми или живыми аттенуированными вакцинами пациентов, получающих оксалиплатин (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

На сегодняшний день отсутствуют доступные данные по безопасности применения оксалиплатина во время беременности. В исследованиях на животных отмечено наличие у препарата репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Поэтому Оксалиплатин медак не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим методы контрацепции.

Возможность применения оксалиплатина при беременности можно рассматривать только после тщательной оценки потенциального риска для плода и с согласия пациентки.

Контрацепция у мужчин и женщин

Из-за генотоксического потенциала оксалиплатина (см. раздел 5.3) женщины детородного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 9 месяцев после завершения лечения.

Мужчины должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после завершения лечения.

Грудное вскармливание

Выделение оксалиплатина с грудным молоком не изучалось. Грудное вскармливание во время терапии оксалиплатином противопоказано.

Фертильность

В доклинических исследованиях отмечены генотоксические эффекты оксалиплатина.

Мужчинам, получающим лечение оксалиплатином, необходимо применять эффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения и 6 месяцев после завершения терапии, а также проконсультироваться о возможности консервации спермы до начала терапии, поскольку оксалиплатин может вызвать необратимое бесплодие. Женщины должны применять надежные средства контрацепции во время применения препарата и в течение 9 месяцев после завершения терапии.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами не проводились. Однако применение оксалиплатина может вызывать головокружение, тошноту, рвоту и другие неврологические симптомы, влияющие на скорость и адекватность реакции и, таким образом, снижать способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами.

Нарушения зрения, в частности транзиторная потеря зрения (обратимая после прекращения терапии), которые могут возникать при применении оксалиплатина, также

могут оказать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами. Поэтому пациентов необходимо предупредить о возможном влиянии нарушений зрения на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, развивающимися при применении оксалиплатина в комбинации с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой, являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, мукозит), гематологические (нейтропения, тромбоцитопения) и неврологические проявления (острая и кумулятивная дозозависимая периферическая сенсорная нейропатия). В целом, эти нежелательные реакции являются более частыми и тяжелыми при комбинированной терапии оксалиплатином и 5-фторурацилом/фолиновой кислотой, по сравнению с терапией только 5-фторурацилом и фолиновой кислотой.

Табличный список нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, указанная в таблице ниже, получена из клинических исследований при лечении метастатического колоректального рака и при адъювантной терапии рака ободочной кишки после резекции первичной опухоли (включивших 416 и 1108 пациентов в группах комбинации оксалиплатина с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой соответственно), а также по данным пострегистрационного применения оксалиплатина.

Ниже приведены побочные реакции в соответствии со следующей градацией в зависимости от частоты проявления: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100, < 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000, < 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000, < 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), *неизвестно* (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Более подробная информация приведена после таблицы.

Класс системы органов по MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекционные и паразитарные заболевания*	Инфекции	Ринит Инфекции верхних дыхательных путей Нейтропенический сепсис	Сепсис ¹	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	Анемия Нейтропения Тромбоцитопения Лейкопения Лимфопения	Фебрильная нейтропения ¹		Иммунная тромбоцитопения Гемолитическая анемия

Нарушения со стороны иммунной системы*	Аллергия / аллергические реакции ²			
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия Гипергликемия Гипокалиемия Гипернатриемия	Дегидратация Гипокальциемия	Метаболический ацидоз	
Нарушения со стороны психики		Депрессия Бессонница	Нервозность	
Нарушения со стороны нервной системы*	Периферическая сенсорная нейропатия Нарушения чувствительности Дисгевзия Головная боль	Головокружение Неврит двигательного нерва Менингизм		Дизартрия Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ или СЗОЭ)**
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит Нарушения зрения		Транзиторное снижение остроты зрения Выпадение полей зрения Неврит зрительного нерва Преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия			Ототоксичность	Глухота
Нарушения со стороны сосудов		Кровотечение Приливы Тромбоз		

		глубоких вен Повышение артериального давления		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ Кашель Носовое кровотечение	Икота Легочная эмболия		Острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом Легочный фиброз **
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*	Тошнота Диарея Рвота Стоматит/мукозит Боль в области живота Запор	Диспепсия Гастро-эзофагальный рефлюкс Желудочно-кишечное кровотечение Ректальное кровотечение	Илеус Кишечная непроходимость	Колит, включая диарею, вызванную <i>Clostridium difficile</i> Панкреатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Повреждение кожи Алопеция	Шелушение кожи ладоней и стоп (например, ладонно-подошвенный синдром) Эритематозные высыпания Сыпь Повышенная потливость Изменения со стороны ногтей		

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной тканей	Боли в спине	Артралгия Боли в костях		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия Дизурия Нарушения частоты мочеиспускания		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость Лихорадка ³ Слабость Боль Реакции в месте введения ⁴			
Лабораторные и инструментальные исследования	Повышение печеночных ферментов Повышение активности щелочной фосфатазы Повышение содержания билирубина и лактатдегидрогеназы Повышение массы тела (при адъювантной терапии)	Повышение уровня креатинина Снижение массы тела (при терапии метастатического колоректального рака)		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Падения		

* См. подробную информацию в разделе ниже

** См. раздел 4.4

¹ Часто: нейтропенический сепсис, включая летальные исходы.

² Очень часто: Аллергия/аллергические реакции, возникающие в основном во время инфузии, в том числе с летальным исходом. Часто: аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности крапивница), конъюнктивит, ринит. Часто: анафилактические или анафилактоидные реакции включают бронхоспазм, ангиодистрофию, боль в груди при гипотонии и анафилактический шок. Сообщалось об отсроченной реакции гиперчувствительности через несколько часов или даже дней после инфузии оксалиплатина.

³ Очень часто: повышение температуры, тремор, связанные с инфекцией (с лихорадочной нейтропенией или без нее), или изолированное повышение температуры с иммунологическим механизмом.

⁴ Сообщалось о реакциях в месте инъекции, включающих боль в месте инъекции, покраснение, отек и тромбоз. Экстравазация может приводить к боли в месте инъекции и воспалению, которые могут быть тяжелыми и привести к осложнениям, в том числе к некрозу, особенно если оксалиплатин вводится в периферическую вену (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции и инвазии

Частота (по количеству пациентов в %), по степени тяжести

Оксалиплатин 85 мг/м ² и 5-фторурацил/фолиновая кислота каждые 2 недели	Для лечения метастатического рака	Для адъювантной терапии
	Все степени	Все степени
Сепсис (в том числе сепсис и нейтропенический сепсис)	1.5	1.7

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

– Септический шок, включая летальные исходы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота (по количеству пациентов в % по степени тяжести)

Оксалиплатин и 5-фторурацил/фолиновая кислота 85 мг/м ² каждые 2 недели	Для лечения метастатического рака			Для адъювантной терапии		
	Все степени	Степень 3	Степень 4	Все степени	Степень 3	Степень 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
Фебрильная нейтропения	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0

Редко

– Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), включая летальные исходы (см. раздел 4.4).

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

– Гемолитико-уремический синдром, аутоиммунная панцитопения, панцитопения, вторичный лейкоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота аллергических реакций по количеству пациентов (%) по степени тяжести

Оксалиплатин и 5-	Для лечения	Для адъювантной
-------------------	-------------	-----------------

спс, (KZ Russian) Oxaliplatin medac, concentrate for solution for infusion 5 mg/ml, 10 ml or 20 ml

National version: 12/2023

фторурацил/фолиновая кислота 85 мг/м ² каждые 2 недели	метастатического рака			терапии		
	Все степен и	Степе нь 3	Степе нь 4	Все степен и	Степе нь 3	Степе нь 4
Аллергические реакции/аллергия	9.1	1.0	< 1	10.3	2.3	0.6

Нарушения со стороны нервной системы

Нейротоксичность является нежелательной реакцией, ограничивающей дозу. Симптомы сенсорной нейропатии, характеризующиеся дизестезией и/или парестезией конечностей (сопровождающиеся судорогами или без судорог), часто провоцируются холодом. Данные симптомы встречаются у 95% пролеченных пациентов. Продолжительность этих симптомов, которые ослабевают в перерывах между курсами, увеличивается с увеличением количества курсов терапии оксалиплатином. При возникновении боли и/или функциональных нарушений требуется коррекция дозы или отмена лечения в зависимости от длительности проявления симптомов (см. раздел 4.4).

Функциональные нарушения, выражающиеся в затруднении выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы оксалиплатина 850 мг/м² (10 курсов) составляет примерно 10%, достигая 20% в случае кумулятивной дозы оксалиплатина 1020 мг/м² (12 курсов).

В большинстве случаев неврологические симптомы уменьшаются или исчезают после прекращения терапии. Через 6 месяцев после прекращения адъювантной терапии рака ободочной кишки у 87% пациентов проявления нейротоксичности не наблюдаются или слабо выражены. Однако у 3% больных через 3 года после окончания лечения наблюдаются устойчивые локализованные парестезии умеренной интенсивности (2.3%) или парестезии, влияющие на функциональную активность (0.5%).

На фоне лечения оксалиплатином отмечаются острые нейросенсорные проявления (см. раздел 5.3), которые обычно возникают в течение нескольких часов после введения препарата и чаще всего провоцируются холодом. Они характеризуются преходящими парестезиями, дизестезией или гипестезией, редко (1–2%) острым синдромом гортанно-глоточной дизестезии, который проявляется субъективным чувством дисфагии и одышки/удушья без объективных признаков респираторного дистресс-синдрома (цианоза или гипоксии), спазмом гортани или бронхоспазмом (без стридора или свистящего дыхания). Обычно эти симптомы быстро купируются как введением антигистаминных и бронхорасширяющих средств, так и без проведения терапии. Увеличение времени инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяет уменьшить частоту этого синдрома (см. раздел 4.4). Иногда наблюдаются такие симптомы, как спазм жевательных мышц, подергивания мышц/миоклонус, нарушение координации, нарушение походки, атаксия или расстройство равновесия, ощущение сдавливания в глотке или грудной клетке, ощущение дискомфорта, боль. Кроме того, дисфункция черепных нервов может быть связана с вышеперечисленными осложнениями, а также может развиваться отдельно в виде птоза, диплопии, афонии/дисфонии/охриплости, иногда описываемых как паралич голосовых связок, дизестезия языка или дизартрия, иногда описываемых как афазия, невралгия тройничного нерва/лицевые боли/глазная боль, снижение остроты зрения, нарушения поля зрения.

Помимо этого, во время лечения оксалиплатином сообщалось о развитии таких симптомов, как дизартрия, выпадение глубоких сухожильных рефлексов и симптом Лермитта. Имеются сообщения об отдельных случаях неврита зрительного нерва.

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

— Судороги, ишемические и геморрагические нарушения мозгового кровообращения

Нарушения со стороны сердца

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

- удлинение интервала QT, которое может привести к желудочковым аритмиям, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», которые могут быть летальными (см. раздел 4.4).
- острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда и коронарный атероспазм, и стенокардию у пациентов, получавших оксалиплатин в комбинации с 5-ФУ и бевацизумабом.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

- ларингоспазм, пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота по количеству пациентов (%), по степени тяжести

Оксалиплатин и 5-фторурацил/фолиновая кислота 85 мг/м ² каждые 2 недели	Для лечения метастатического рака			Для адъювантной терапии		
	Все степени	Степень 3	Степень 4	Все грейды	Степень 3	Степень 4
Тошнота	69.9	8	< 1	73.7	4.8	0.3
Диарея	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Рвота	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Мукозит, стоматит	39.9	4	< 1	42.1	2.8	0.1

При развитии желудочно-кишечной непереносимости необходимо профилактическое и лечебное назначение противорвотных средств. Тяжелая диарея/рвота могут вызвать развитие дегидратации, паралитического илеуса, кишечной непроходимости, гипокалиемии, метаболического ацидоза и нарушение функции почек, особенно при совместном назначении оксалиплатина с 5-фторурацилом (см. раздел 4.4).

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

- ишемия кишечника, включая летальные исходы (см. раздел 4.4).
- язва желудочно-кишечного тракта и перфорация, которые могут иметь летальный исход (см. раздел 4.4).
- эзофагит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко (<1/10,000):

- Синдром синусоидальной обструкции печени, также известный как веноокклюзионная болезнь печени, или патологические проявления, связанные с таким типом нарушения печени, включая пелиоз печени, регенеративную узловую гиперплазию, перисинусоидальный фиброз. Клинические проявления могут привести к портальной гипертензии и/или повышению трансаминаз.

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

- Фокальная нодулярная гиперплазия

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

- Аллергический васкулит

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной тканей

Неизвестно (по данным пострегистрационного применения)

- Рабдомиолиз, включая случаи летального исхода (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко (<1/10,000):

– Острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит и острая почечная недостаточность.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственных средств с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственных средств. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК
<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы: более выраженное проявление нежелательных реакций.

Лечение: антидот к оксалиплатину не известен. Рекомендуется мониторинг гематологических показателей и симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Платина-содержащие препараты. Оксалиплатин. Код АТХ L01XA03

Механизм действия

Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к новому классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном. Оксалиплатин является единственным энантиомером – цис-[оксалато(транс-л-1,2-DACH) платина].

Оксалиплатин обладает широким спектром цитотоксического действия *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, включающих модели колоректального рака человека. Оксалиплатин также демонстрирует цитотоксическое действие *in vitro* и *in vivo против различных моделей опухолей*, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдается синергичное цитотоксическое действие.

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные водные производные оксалиплатина, взаимодействуя с ДНК путем образования меж- и внутритяжевых мостиков, подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксическому и противоопухолевому эффектам.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность оксалиплатина (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой была продемонстрирована у пациентов с метастатическим колоректальным раком в трех клинических исследованиях:

– В первой линии терапии: В исследование III фазы EFC2962 было включено 420 пациентов, которые были рандомизированы на две группы терапии – пациенты, получавшие только 5-фторурацил/фолиновую кислоту (LV5FU2, n=210), и пациенты, получавшие комбинацию оксалиплатина и 5-фторурацила/фолиновой кислоты (FOLFOX4, n =210);

– У ранее пролеченных пациентов: В исследование III фазы EFC4584 были включены ранее леченные пациенты, которые проявили резистентность к комбинированной терапии иринотеканом (CPT-11) и 5-фторурацилом/фолиновой кислотой. В данном исследовании 821 пациент был рандомизирован на три группы: получавшие только 5-фторурацил/фолиновую кислоту (LV5FU2, n=275), получавшие только оксалиплатин

(n=275) и получавшие комбинацию оксалиплатина и 5-фторурацила/фолиновой кислоты (FOLFOX4, n=271);

– У ранее пролеченных пациентов: В неконтролируемое исследование II фазы EFC2964 были включены пациенты, ранее получавшие и неответившие на противоопухолевую терапию 5-фторурацилом/фолиновой кислотой, в котором они получали лечение комбинацией оксалиплатина и 5-фторурацила/фолиновой кислоты (FOLFOX4, n=57).

Два рандомизированных клинических исследования, первой линии терапии EFC2962 и у ранее пролеченных пациентов EFC4584, продемонстрировали достоверно более высокий уровень ответа на терапию и более длительную выживаемость без прогрессирования (PFS)/время до прогрессирования заболевания (TTP) по сравнению с лечением только 5-фторурацилом/фолиновой кислотой. В исследовании EFC4584, в которое вошли пациенты, проявившие резистентность к ранее проводимой терапии, различие в медиане общей выживаемости (ОВ) между группой, получавшей комбинацию оксалиплатина и 5-фторурацила/фолиновой кислоты, и группой, получавшей только 5-фторурацил/фолиновую кислоту, не достигла статистической достоверности.

Уровень ответа на терапию FOLFOX4 по сравнению с LV5FU2

Степень ответа (%) (95% CI) Независимый радиологический анализ (анализ в соответствии с исходно назначенным лечением)	LV5FU2	FOLFOX4	Только оксалиплатин
Терапия первой линии (EFC2962) Оценка ответа каждые 8 недель	22 (16–27)	49 (42–46)	Не применимо
	P=0.0001		
Ранее пролеченные пациенты (EFC4584) (не ответившие на терапию комбинацией иринотекана (CPT-11) и 5-фторурацила/фолиновой кислоты) Оценка ответа каждые 6 недель	0.7 (0.0–2.7)	11.1 (7.6–15.5)	1.1 (0.2–3.2)
	P < 0.0001		
Ранее пролеченные пациенты (EFC2964) (не ответившие на терапию 5-фторурацилом/фолиновой кислотой) Оценка ответа каждые 12 недель	Не применимо	23 (13–36)	Не применимо

Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS)/медиана времени до прогрессирования (TTP): FOLFOX4 по сравнению с LVFU2

Медиана PFS/TTP, месяцы (95% CI) Независимый радиологический анализ (анализ в соответствии с исходно назначенным лечением)	LV5FU2	FOLFOX4	Только оксалиплатин
Терапия первой линии EFC2962(PFS)	6.0 (5.5–6.5)	8.2 (7.2–8.8)	Не применимо
	P=0.0003 (для логарифмически преобразованных показателей)		
Пациенты, ранее получавшие противоопухолевую терапию EFC4584 (не ответившие на	2.6 (1.8–2.9)	5.3 (4.7–6.1)	2.1 (1.6–2.7)
	P<0.0001		

комбинацию иринотекана (СРТ-11) и 5-фторурацила/фолиновой кислоты)	(для логарифмически преобразованных показателей)		
Пациенты, ранее получавшие противоопухолевую терапию (5-фторурацил/фолиновая кислота) EFC2964	Не применимо	5.1 (3.1–5.7)	Не применимо

Медиана общей выживаемости (OS): FOLFOX4 по сравнению с LVFU2

Медиана общей выживаемости (OS), месяцы (95% CI) (анализ в соответствии с исходно назначенным лечением)	LV5FU2	FOLFOX4	Только оксалиплатин
Терапия первой линии (EFC2962)	14.7 (13.0–18.2)	16.2 (14.7–18.2)	Не применимо
	P=0.12 (для логарифмически преобразованных показателей)		
Пациенты, ранее получавшие противоопухолевую терапию EFC4584 (не ответившие на комбинацию иринотекана (СРТ-11) и 5-фторурацила/фолиновой кислоты)	8.8 (7.3–9.3)	9.9 (9.1–10.5)	8.1 (7.2–8.7)
	P=0.09 (для логарифмически преобразованных показателей)		
Пациенты, ранее получавшие противоопухолевую терапию (5-фторурацил/фолиновая кислота) EFC2964	Не применимо	5.1 (3.1–5.7)	Не применимо

У большего числа пациентов из группы ранее пролеченных пациентов (EFC4584) с симптомами заболевания в начале терапии, получивших оксалиплатин и 5-фторурацил/фолиновую кислоту, наблюдалось значительное улучшение состояния в отношении проявлений заболевания по сравнению с пациентами, которые получали только 5-фторурацил/фолиновую кислоту (27.7% по сравнению с 14.6%, $p=0.0033$).

У ранее нелеченных пациентов (EFC2962) не было обнаружено статистически значимой разницы между двумя группами терапии ни по одному из показателей качества жизни. Однако, показатели качества жизни по индексам глобального состояния здоровья и боли, как правило, были лучше в контрольной группе и хуже в группе оксалиплатина по показателю тошноты и рвоты. В исследовании адъювантной терапии фазы III MOSAIC (EFC3313) 2246 пациентов (899 пациентов стадии II/B2 по Дьюку и 1347 пациентов стадии III/C по Дьюку) после полной резекции первичной опухоли рака ободочной кишки рандомизировали на 2 группы: получавших только 5-фторурацил/фолиновую кислоту (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) и получавших комбинацию оксалиплатина и 5-фторурацила/фолиновой кислоты (FOLFOX 4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

EFC3313: 3-летняя бессобытийная выживаемость в общей группе пациентов (анализ в соответствии с исходно назначенным лечением)*

Группа	LV5FU2	FOLFOX4
3-летняя бессобытийная выживаемость (%)	73.3	78.7

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

95% CI	(70.6–75.9)	(76.2–87.1)
Отношение риска (95% CI)	0.76 (0.64-0.89)	
Стратифицированный тест логарифмических рангов	P=0.0008	

*медиана наблюдения до 44.2 месяцев (всех пациентов наблюдали, как минимум, 3 года)

Исследование продемонстрировало общее преимущество комбинации оксалиплатина и 5-фторурацила/фолиновой кислоты (FOLFOX4) в отношении трехлетней **бессобытийной** выживаемости по сравнению с применением только 5-фторурацила/фолиновой кислоты (LV5FU2).

EFC3313: 3-летняя бессобытийная выживаемость по стадиям заболевания (анализ в соответствии с исходно назначенным лечением)*

Стадия заболевания	Стадия II (B2 по Дьюку)		Стадия III (C по Дьюку)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3-летняя бессобытийная выживаемость (% , 95% CI)	84.3 (80.9–87.7)	87.4 (84.3–90.5)	65.8 (62.2–69.5)	72.8 (69.4–76.2)
Отношение риска (95% CI)	0.79 (0.57–1.09)		0.75 (0.62–0.90)	
Тест логарифмических рангов	P=0.151		P=0.002	

*среднее наблюдение до 44,2 месяцев (всех пациентов наблюдали, по крайней мере, 3 года)

Общая выживаемость (анализ в соответствии с исходно назначенным лечением)

К моменту проведения анализа трехлетнего выживания без прогрессирования болезни, что являлось первичным показателем результатов исследования MOSAIC, 85.1% пациентов были живы в группе FOLFOX4, тогда как в группе LV5FU2 этот показатель составил 83.8%. Это привело к общему снижению риска смертности на 10% в пользу FOLFOX4, не достигнув статистической значимости (коэффициент риска = 0.90). Показатели составили 92.2 % против 92.4 % в подгруппе II стадии (Duke's B2) (коэффициент риска = 1.01) и 80.4 % против 78.1 % в подгруппе III стадии (Duke's C) (отношение рисков = 0.87) для FOLFOX4 и LV5FU2 соответственно.

Дети

Эффективность оксалиплатина при применении у детей оценивалась в рамках двух клинических исследований фазы I (n=69) и фазы II (n=166). В общей сложности было пролечено 235 пациентов детского возраста (от 7 месяцев до 22 лет) с солидными опухолями. Эффективность оксалиплатина в качестве монотерапии в педиатрической популяции не установлена. Набор пациентов в обоих исследованиях II фазы был прекращен из-за отсутствия ответа опухоли на проводимую терапию.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика отдельных активных метаболитов оксалиплатина не определялась. Фармакокинетика ультрафильтруемой платины, представляющей смесь всех несвязанных активных и неактивных видов платины, после двухчасовой инфузии оксалиплатина в дозе 130 мг/м² каждые три недели в течение 5 курсов и оксалиплатина в дозе 85 мг/м² каждые две недели в течение 3 курсов представлены в таблице:

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

Суммарная таблица фармакокинетических параметров платины, оцененных в форме ультрафильтруемой платины после многократных введений оксалиплатина в дозе 85 мг/м² каждые две недели и в дозе 130 мг/м² каждые 3 недели

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								
Среднее значение	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
Стандартное отклонение	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
130 мг/м²								
Среднее значение	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
Стандартное отклонение	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

Средние значения AUC₀₋₄₈, и C_{max} были определены в 3-м курсе (85 мг/м²) или 5-м курсе (130 мг/м²).

Средние значения AUC (площадь под кривой), V_{ss}, и CL были определены в 1-м курсе.

Значения C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} (объем распределения в равновесном состоянии) и CL (полный клиренс метаболита) были определены методом некомпартментного анализа.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, and t_{1/2γ} были определены методом компартментного анализа (курсы 1 – 3 объединенные).

Распределение

К концу 2-часовой инфузии 15 % введенной платины находится в крови, а остальные 85 % быстро распределяются по тканям или выводятся почками. Необратимое связывание платины с эритроцитами и компонентами плазмы приводит к тому, что период полувыведения связанного оксалиплатина приближается к периоду полужизни эритроцитов и сывороточного альбумина. Не отмечено накопления ультрафильтруемой платины после введения оксалиплатина в дозе 85 мг/м² каждые две недели или в дозе 130 мг/м² каждые три недели, и устойчивая концентрация достигается в первом курсе терапии.

Биотрансформация

Биотрансформация *in vitro* является результатом неферментативной деградации, также отсутствуют доказательства метаболизма кольца диаминоциклогексана (DACH) с участием цитохрома P450. Оксалиплатин подвергается значительной биотрансформации в организме больных, и неизменный препарат не выявляется в ультрафильтрате плазмы крови к концу двухчасового инфузии. В более поздний период в системном кровотоке определяются отдельные цитотоксические продукты биотрансформации, включая монохлоро-, дихлоро- и диаквопроизводные DACH-платины, наряду с некоторыми неактивными конъюгатами.

Выведение

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

Выведение при нарушении функции почек

Влияние нарушения функции почек на выведение оксалиплатина было изучено у пациентов с различной степенью нарушений функции почек. Оксалиплатин вводили в дозе 85 мг/м² пациентам контрольной группы с нормальной функцией почек (Cl_{Cr}>80 мл/мин, n=12), пациентам с легкой (Cl_{Cr} = от 50 до 80 мл/мин, n=13) и средней степенью почечной недостаточности (Cl_{Cr} = от 30 до 49 мл/мин, n=11); и в дозе 65 мг/м² пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (Cl_{Cr} < 30 мл/мин, n=5). Медиана длительности

применения препарата составила 9, 4, 6 и 3 курсов соответственно, а фармакокинетические данные в 1 курсе химиотерапии были получены от 11, 13, 10 и 4 пациентов соответственно.

С нарастанием почечной недостаточности наблюдалось повышение AUC и соотношения AUC/доза ультрафильтруемой платины и снижение общего и почечного клиренса и объема распределения в равновесном состоянии V_{ss} , особенно в небольшой группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью: точечная оценка (90 % ДИ) оценочных средних соотношений по почечному статусу и нормальной функции почек для соотношения AUC/доза составила 1.36 (1.08, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) и 4.81 (3.49, 6.64) для пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности и при тяжелой почечной недостаточности соответственно.

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

Почечный клиренс ультрафильтруемой платины в группах легкой, средней и тяжелой почечной недостаточности по сравнению с группой с нормальной почечной функцией снизился соответственно на 30%, 65% и 84%.

Отмечено удлинение периода бета-полувыведения ультрафильтруемой платины с увеличением степени тяжести почечной недостаточности, в основном в группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Несмотря на небольшое количество пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, эти данные вызывают беспокойство у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и должны учитываться при назначении оксалиплатина пациентам с почечной недостаточностью (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования на лабораторных животных (мыши, крысы, собаки и/или обезьяны) с однократным и многократным введением оксалиплатина выявили органы-мишени для данного препарата, такие как костный мозг, желудочно-кишечный тракт, почки, семенники, нервная система и сердце. В органах-мишенях животных наблюдались токсические эффекты, аналогичные другим платиносодержащим препаратам, а также цитотоксическим препаратам для лечения онкологических пациентов, вызывающим повреждение ДНК, за исключением эффектов со стороны сердца.

Воздействие на сердце наблюдалось только у собак и включало электрофизиологические нарушения с фибрилляцией желудочков со смертельным исходом. Кардиотоксичность считается специфичной для собак не только потому, что ее наблюдали только у собак, но также потому, что дозы, вызывавшие кардиотоксические эффекты со смертельным исходом у собак (150 мг/м^2), хорошо переносились у человека.

Результаты доклинических исследований на сенсорных нейронах крыс указывают на то, что острые нейросенсорные симптомы, связанные с применением оксалиплатина, могут быть связаны с взаимодействием с потенциал-зависимыми Na^+ каналами.

Оксалиплатин проявлял мутагенные и кластогенные свойства в тест-системах на основе клеток млекопитающих и вызывал эмбриофетальные токсические эффекты у крыс. Оксалиплатин считается возможным канцерогеном, хотя исследования канцерогенности не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

После разведения Оксалиплатин:

- НЕЛЬЗЯ смешивать с другими лекарственными препаратами в одной инфузионной емкости или инфузионной системе. Оксалиплатин может вводиться одновременно с фолиновой кислотой при помощи Y-образной инфузионной системы (см. раздел 4.2).
- НЕЛЬЗЯ смешивать со щелочными лекарственными препаратами или растворами, в частности с 5-фторурацилом, фолиновой кислотой, препаратами, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, и солями трометамола других лекарственных препаратов. Лекарственные препараты и растворы щелочной природы неблагоприятно влияют на стабильность оксалиплатина (см. раздел 4.2).
- НЕЛЬЗЯ разбавлять раствором натрия хлорида или любым другим раствором, содержащими хлориды (включая кальция, калия или натрия хлориды).
- НЕЛЬЗЯ смешивать с другими препаратами в одном флаконе или системе для инфузионного введения (см. раздел 4.2 в отношении рекомендаций по одновременному применению с фолиновой кислотой).
- НЕЛЬЗЯ использовать приспособления для внутривенного введения, содержащие алюминий.

6.3. Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

После разведения химическая и физическая стабильность была продемонстрирована в течение 48 часов при температуре +2 °С – +8 °С и в течение 6 часов при температуре +25 °С.

С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован незамедлительно. Если препарат не использован незамедлительно, медицинские сотрудники несут ответственность за условия и длительность хранения, которое обычно не должно превышать 24 часа при хранении при температуре 2 – 8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Флакон хранить в картонной пачке для защиты от света при температуре 15 – 25 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 10 мл или 20 мл препарата помещают во флаконы из прозрачного стекла (тип I), герметично укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при обращении с лекарственным препаратом и уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Остатки неизрасходованного лекарственного препарата, а также расходные материалы необходимо утилизировать и уничтожить согласно правилам и операционным процедурам по обращению с цитостатическими препаратами, принятым в лечебном учреждении.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

Электронный адрес: contact@medac.de

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять:

ТОО «медак фарма», Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55, телефон: +7 7273912706,

электронный адрес: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№025442

РК-ЛС-5№025443

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09.12.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>