

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от « 14 » 07 2017 г.  
№ N002956

## **Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства**

### **Оксалиплатин-Келун-Казфарм**

#### **Торговое название**

Оксалиплатин-Келун-Казфарм

#### **Международное непатентованное название**

Оксалиплатин

#### **Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/10 мл

#### **Состав**

1 мл концентрата содержит  
*активное вещество* - оксалиплатин 5 мг,  
*вспомогательное вещество* - вода для инъекций.

#### **Описание**

Прозрачный, бесцветный раствор

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие.  
Платина-содержащие препараты. Оксалиплатин.  
Код АТХ L01XA03

#### **Фармакологические свойства**

##### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетика различных активных метаболитов не была определена. Фармакокинетические параметры ультрафильтруемой платины, т.е. представляющей собой смесь всех несвязанных, активных и неактивных разновидностей платины после 2-часового введения оксалиплатина в дозе

130 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели, на протяжении 1-5 циклов и оксалиплатина в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели, на протяжении 1-3 циклов, следующая:

**Обзор оценки фармакокинетических параметров платины в ультрафильтрате после многократных доз оксалиплатина по 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели и по 130 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели**

| Доза   | C <sub>max</sub><br>(мкг/мл) | AUC <sub>0-48</sub><br>(мкг·ч/мл) | AUC<br>(мкг·ч/мл) | t <sub>1/2α</sub><br>(ч) | t <sub>1/2β</sub><br>(ч) | t <sub>1/2γ</sub><br>(ч) | V <sub>ss</sub><br>(л) | CL<br>(л/ч)  |
|--|------------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------|
| <b>85 мг/м<sup>2</sup></b><br>Среднее<br>CO  | 0,814<br>0,193               | 4,19<br>0,647                     | 4,68<br>1,40      | 0,43<br>0,35             | 16,8<br>5,74             | 391<br>406               | 440<br>199             | 17,4<br>6,35 |
| <b>130 мг/м<sup>2</sup></b><br>Среднее<br>CO | 1,21<br>0,10                 | 8,20<br>2,40                      | 11,9<br>4,60      | 0,28<br>0,06             | 16,3<br>2,90             | 273<br>19,0              | 582<br>261             | 10,1<br>3,07 |

Средние значения AUC<sub>0-48</sub> и C<sub>max</sub> определяли во время курса 3 (85 мг/м<sup>2</sup>) или курса 5 (130 мг/м<sup>2</sup>). Средние значения AUC, V<sub>ss</sub> и CL рассчитаны во время курса 1.

Значения C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> и CL рассчитаны с использованием некомпартментного анализа.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> и t<sub>1/2γ</sub> рассчитаны с использованием компартментного анализа (курсы 1-3 совместно). CO – стандартное отклонение.

После 2-часовой инфузии 15% введенной платины находится в системном кровотоке, остальные 85% быстро распределяются по тканям или выводятся с мочой. В результате необратимого связывания с эритроцитами и плазмой периоды полувыведения в этих средах близки к естественному обороту эритроцитов и альбумина сыворотки. Не наблюдается значительной кумуляции препарата в ультрафильтрате плазмы ни при схеме 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели, ни при схеме 130 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели, а состояние равновесия достигается в ней уже при первом цикле лечения; меж- и внутри-пациентные различия в общем, низки.

Биотрансформация *in vitro* является результатом неэнзимной дегградации, доказательств опосредованного цитохромом P450 метаболизма диаминоциклогексанового (DACH) кольца нет.

В организме больных оксалиплатин подвергается всесторонней биотрансформации, и исходное активное вещество не выявляется в ультрафильтрате плазмы к концу 2-часовой инфузии. Некоторые цитотоксические продукты биотрансформации, в том числе монохлоро-, дихлоро- и диакво-DACH-платина, были обнаружены в системном кровотоке вместе с рядом неактивных конъюгатов на более поздних отрезках времени.

Платина выводится преимущественно с мочой, в основном в течение первых 48 часов после введения.

К пятому дню около 54% общей дозы было обнаружено в моче и менее 3% - в кале. Было проведено исследование влияния почечной недостаточности на

системную экспозицию оксалиплатина у пациентов с разной степенью нарушения почечной функции. Оксалиплатин использовался в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> в контрольной группе с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) > 80 мл/мин, n = 12) и у пациентов с легкой (КК = 50-80 мл/мин, n = 13) и умеренной (КК = 30 - 49 мл/мин, n = 11) недостаточностью, а также в дозе 65 мг/м<sup>2</sup> у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин, n = 5).

Медиана экспозиции препарата составляла 9, 4, 6 и 3 цикла, соответственно, фармакокинетические данные в 1 цикле были получены в группах из 11, 13, 10 и 4 пациентов, соответственно.

В группе пациентов (небольшой) с тяжелой почечной недостаточностью в ультрафильтрате плазмы (УФП) наблюдалось повышение AUC платины и отношения AUC/доза, а также снижение общего и почечного клиренса и объема распределения в состоянии равновесной концентрации (V<sub>ss</sub>) при увеличении степени тяжести почечной дисфункции: точечные оценки (90% доверительный интервал) расчетных средних соотношений в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек для отношения AUC/доза составили 1.36 (10.8, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) и 4.81 (3.49, 6.64) соответственно для пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Элиминация оксалиплатина значительно коррелировала с клиренсом креатинина. Общий УФП клиренс платины составил соответственно 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) и 0.21 (0.15, 0.29) и V<sub>ss</sub> соответственно 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) и 0.27 (0.20, 0.36) для пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени. Общий УФП клиренс платины в группах легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточности по сравнению с группой с нормальной почечной функцией был снижен соответственно на 26%, 57% и 79%.

Почечный клиренс платины из УФП в группах легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточности по сравнению с нормальной почечной функцией снижался соответственно на 30%, 65% и 84%. Было отмечено удлинение периода полувыведения из УФП в бета-фазе при повышении степени тяжести нарушения почечной функции, главным образом, в группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Несмотря на небольшое количество пациентов в группе с тяжелой почечной недостаточностью, эти данные необходимо принимать во внимание при назначении оксалиплатина пациентам с почечной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особые указания»).

### **Фармакодинамика**

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

Оксалиплатин является единственным энантиомером, (SP-4-2)-[(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин-kN, kN'] [этандиоато(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] платиной.

Оксалиплатин обладает широким спектром как цитотоксичности *in vitro*, так и противоопухолевой активности *in vivo* на различных моделях опухолей,

включая колоректальный рак человека. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных, резистентных к цисплатину клеточных линиях. Синергическое цитотоксическое действие наблюдалось в случае комбинации с 5-фторурацилом как *in vitro* так и *in vivo*.

Исследования по изучению механизма действия Оксалиплатина, подтверждают гипотезу о том, что водные производные, полученные в результате биотрансформации оксалиплатина, взаимодействуют с ДНК путем образования меж- и внутри-тяжевых мостиков и подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксичности и противоопухолевому эффекту.

### **Показания к применению**

- адьювантное лечение колоректального рака III стадии (С по Дьюку) после полной резекции первичной опухоли в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ) и фолиновой кислотой
- лечение метастатического колоректального рака в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ) и фолиновой кислотой

### **Способ применения и дозы**

#### *Дозировка*

Только для взрослых.

Рекомендованная доза Оксалиплатин-Келун-Казфарм при адьювантном лечении составляет 85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, повторяется каждые две недели в течение 12 циклов (6 месяцев).

Рекомендованная доза Оксалиплатин-Келун-Казфарм при лечении метастатического колоректального рака составляет 85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, повторяемая каждые две недели до начала прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Дозу необходимо корректировать в зависимости от переносимости.

*Оксалиплатин-Келун-Казфарм всегда следует вводить до фторопиримидинов, т.е. до введения 5-фторурацила.*

Оксалиплатин-Келун-Казфарм вводится в виде 2-6-часовых внутривенных инфузий в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл), чтобы получить концентрацию в диапазоне между 0,2 мг/мл и 0,7 мг/мл, концентрация 0,7 мг/мл эквивалентна самой высокой концентрации, применяемой в клинической практике для дозы оксалиплатина в 85 мг/м<sup>2</sup>.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм используется преимущественно в комбинации с непрерывной инфузией 5-фторурацила. В двухнедельной лечебной схеме использовались режимы 5-фторурацила, совмещающие болюсное и непрерывное инфузионное введение.

#### *Особые популяции*

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Оксалиплатин-Келун-Казфарм не должен назначаться пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

У больных с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени рекомендуемая доза оксалиплатина составляет 85 мг/м<sup>2</sup> (см. «Особые указания», «Фармакокинетика»).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью частота и тяжесть гепатобилиарных нарушений были связаны с прогрессированием заболевания и исходными патологическими отклонениями в функции печени. В ходе клинической разработки не проводили изменений дозировки у больных с нарушениями функции печени.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Не было обнаружено усиления токсичности оксалиплатина у больных старше 65 лет при применении его в качестве монотерапии или в комбинации с 5-фторурацилом. Поэтому коррекция дозы для больных пожилого возраста не требуется.

#### *Педиатрическая популяция*

Оксалиплатин-Келун-Казфарм не показан для применения у детей. Эффективность оксалиплатина в качестве средства монотерапии солидных опухолей в педиатрической популяции не установлена.

#### *Способ введения*

Оксалиплатин-Келун-Казфарм применяется в виде внутривенной инфузии.

Введение оксалиплатина не требует гипергидратации.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм, разбавленный в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл) для получения концентрации не меньше 0,2 мг/мл, нужно вводить в центральную вену или в периферическую вену в течение 2-6 часов. Инфузия Оксалиплатина-Келун-Казфарм всегда должна предшествовать введению 5-фторурацила.

В случае экстравазации нужно немедленно прекратить введение препарата.

#### *Инструкция для использования*

Как и в случае других потенциально токсических веществ, при работе с растворами оксалиплатина, следует проявлять осторожность.

#### *Инструкция для медперсонала*

Обращение медицинского персонала с этим цитотоксическим веществом требует соблюдения строгих мер предосторожности, чтобы гарантировать защиту работающего с ним человека и его окружения.

Приготовление растворов для инъекций цитотоксических веществ должно проводиться специализированным персоналом, подготовленным с учетом информации об используемых препаратах, в условиях, обеспечивающих защиту окружающей среды и особенно - защиту здоровья работающего с ними персонала. Оно требует отдельного помещения для приготовления этих препаратов. В этом помещении запрещается курить, есть или пить.

Персонал должен использовать соответствующую защитную одежду, в частности халаты с длинными рукавами, защитные маски, шапочки, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, стерильные простыни для защиты рабочего стола, контейнеры и мешки для сбора отходов.

С экскрементами и рвотными массами нужно обращаться с осторожностью.

Беременных женщин следует предупреждать, что им нужно избегать работы с цитотоксическими веществами.

Со всеми повреждёнными контейнерами нужно обращаться, соблюдая те же самые меры предосторожности, что и с загрязнёнными отходами. Загрязнённые отходы следует сжигать в пригодных для этого твердых контейнерах, снабжённых соответствующими надписями. См. ниже раздел «Удаление отходов».

При попадании концентрата или раствора для вливания на кожу, его следует немедленно и тщательно смыть водой.

При попадании концентрата или раствора для вливания на слизистые оболочки, его следует немедленно и тщательно смыть водой.

Перед использованием Оксалиплатин-Келун-Казфарм нужно разбавить. Для разбавления концентрата должен применяться только 5% раствор глюкозы (50 мг/мл).

*Особые меры предосторожности при введении*

- НЕ ПРИМЕНЯТЬ инъекционное оборудование, содержащее алюминий.
- НЕ ПРИМЕНЯТЬ неразбавленным.
- НЕ РАЗБАВЛЯТЬ растворами, содержащими хлориды.
- НЕ СМЕШИВАТЬ с другими лекарственными препаратами в одной и той же инфузионной ёмкости и НЕ ПРИМЕНЯТЬ одновременно через одну и ту же систему вливания.
- НЕ СМЕШИВАТЬ с щелочными лекарственными препаратами или растворами, в особенности с 5-фторурацилом, препаратами фолиновой кислоты, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, солями трометамола других лекарственных препаратов. Щелочные лекарственные препараты и растворы негативно повлияют на стабильность оксалиплатина.

*Инструкции по применению с фолиновой кислотой (в форме кальция фолината или натрия фолината)*

Внутривенная инфузия 85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл) вводится одновременно с внутривенной инфузией фолиновой кислоты в 5% растворе глюкозы (50 мг/мл), на протяжении 2-6 часов, с использованием Y-образной системы вливания, размещённой непосредственно перед местом инфузии.

Эти два лекарственных препарата не следует смешивать в одной инфузионной ёмкости. Фолиновая кислота не должна содержать трометамол в качестве вспомогательного вещества и должна разбавляться исключительно 5% раствором глюкозы (50 мг/мл). Запрещается разводить фолиновую кислоту щелочными растворами или растворами хлорида натрия или другими хлорсодержащими растворами.

*Инструкции по применению с 5-фторурацилом*

Оксалиплатин-Келун-Казфарм всегда следует вводить до введения фторпиримидинов, т.е. 5-фторурацила. После введения Оксалиплатина-Келун-Казфарм систему следует промыть и затем вводить 5-фторурацил.

Дополнительную информацию по лекарственным препаратам, комбинируемым с Оксалиплатином-Келун-Казфарм, смотрите в обзоре характеристик препарата соответствующего производителя.

#### Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

Перед использованием проводят визуальный контроль. Использовать только прозрачный раствор без частиц.

Препарат для однократного применения. Неиспользованный раствор должен быть уничтожен.

#### Разведение перед внутривенным введением

Отбирают необходимое количество концентрата из флакона и разбавляют 5% раствором глюкозы до 250 - 500 мл для получения концентрации между 0,2 мг/мл и 2 мг/мл. Диапазон концентраций, при которых доказана физико-химическая стабильность оксалиплатина находится между 0,2 мг/мл и 2,0 мг/мл.

Вводят в виде внутривенной инфузии.

Физико-химическая стабильность после разбавления 5% раствором глюкозы была продемонстрирована в течение 48 часов при температуре от +2 °С до +8 °С или 24 часов при +25 °С. С микробиологической точки зрения этот инфузионный препарат следует использовать сразу же.

Если препарат не использован сразу, ответственность за продолжительность хранения препарата и за условия хранения перед применением лежит на пользователе.

Перед использованием проводят визуальный контроль. Использовать только прозрачный раствор без частиц.

Любое количество неиспользованного раствора должно быть уничтожено (см. ниже «Удаление отходов»).

НИКОГДА не используйте для растворения раствор хлорида натрия или хлор содержащие растворы.

#### Инфузия

Введение Оксалиплатина-Келун-Казфарм не требует предварительной гидратации.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм, разведённый в 250-500 мл 5% раствора глюкозы (50 мг/мл), чтобы получить концентрацию не менее 0,2 мг/мл, должен быть влит в периферическую вену или центральную венозную систему на протяжении 2-6 часов. Если Оксалиплатин-Келун-Казфарм вводится с 5-фторурацилом, то вливание оксалиплатина должно предшествовать введению 5-фторурацила.

#### Удаление отходов

В отношении всех предметов, которые использовались для растворения, разбавления и введения оксалиплатина, следует соблюдать стандартные больничные приемы по уничтожению цитотоксических веществ, в соответствии с требованиями действующего законодательства в отношении удаления токсических отходов.

## Побочные действия

Самыми частыми нежелательными эффектами оксалиплатина при применении его в комбинации с 5-фторурацилом или фолиновой кислотой были желудочно-кишечные реакции (диарея, тошнота, рвота и мукозит), гематологические (нейтропения, тромбоцитопения) и неврологические (острая периферическая сенсорная нейропатия от суммарной дозы). В целом, эти нежелательные реакции встречались чаще и протекали тяжелее при применении комбинации оксалиплатина с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой, чем при применении только 5-фторурацила и фолиновой кислоты.

Частота побочных реакций, указанных в таблице ниже, определялась с помощью следующих критериев: очень часто ( $>1/10$ ), часто ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

Дальнейшие детали приведены в таблице ниже:

| Побочные эффекты, классифицированные по системам органов | Очень часто  | Часто   | Нечасто | Редко  |
|--|--|---|---------|--|
| Лабораторные показатели                                  | Повышение уровня энзимов печени<br>Повышение уровня щелочной фосфатазы<br>Повышение уровня билирубина<br>Повышение уровня ЛДГ<br>Увеличение массы тела (при адьювантной терапии) | Повышение уровня креатинина<br>Потеря массы тела (при метастазах) |         |  |
| Со стороны крови и лимфатической системы*                | Анемия<br>Нейтропения<br>Тромбоцитопения<br>Лейкопения<br>Лимфопения   | Фебрильная нейтропения  |         | Иммунно-аллергическая тромбоцитопения<br>Гемолитическая анемия |
| Со стороны нервной системы*                              | Периферическая сенсорная нейропатия<br>Сенсорные расстройства<br>Нарушение вкуса<br>Головная боль  | Головокружение<br>Неврит двигательного нерва<br>Менингизм         |         | Дизартрия<br>Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии       |

|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
| Со стороны органов зрения  |  | Конъюнктивит<br>Расстройства зрения   |   | Временное снижение остроты зрения<br>Расстройства поля зрения<br>Неврит зрительного нерва<br>Временная потеря зрения, проходит после прекращения терапии |
| Со стороны уха и вестибулярного аппарата                             |  |   | Ототоксичность                          | Глухота  |
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Диспноэ<br>Кашель<br>Носовое кровотечение                                | Икота<br>Эмболия легочной артерии   |   | Интерстициальная пневмония, иногда с летальным исходом; легочный фиброз**  |
| Со стороны пищеварительной системы*                                  | Тошнота<br>Диарея<br>Рвота<br>Стоматит/мукозит<br>Боль в животе<br>Запор | Диспепсия<br>Гастроэзофагеальный рефлюкс<br>Гастроинтестинальное кровотечение<br>Ректальное кровотечение                              | Парез кишечника<br>Обструкция кишечника | Колит, включая диарею, вызванную <i>Clostridium difficile</i><br>Панкреатит  |
| Со стороны почек и мочевыделительной системы                         |  | Гематурия<br>Дизурия<br>Частые и болезненные позывы к мочеиспусканию  |   |  |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки                                | Повреждение кожи<br>Алопеция   | Эксфолиация кожи (например, ладонно-подошвенный синдром)<br>Эритематозные высыпания<br>Высыпания<br>Гипергидроз<br>Повреждение ногтей |   |  |

|  |   |  |                       |  |
|--|---|--|-----------------------|--|
| Со стороны опорно-двигательного аппарата   | Боль в спине  | Артралгия<br>Боль в костях   |                       |  |
| Расстройства метаболизма и питания         | Анорексия<br>Гипергликемия<br>Гипогликемия<br>Гипернатриемия                    | Дегидратация   | Метаболический ацидоз |  |
| Инфекции и инвазии*                        | Инфекции  | Ринит<br>Острые респираторные инфекции<br>Нейтропенический сепсис+                 | Сепсис+               |  |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы     |   | Кровотечение<br>Гиперемия<br>Тромбофлебит глубоких вен<br>Артериальная гипертензия |                       |  |
| Общие нарушения и состояние места введения | Утомляемость<br>Лихорадка+++<br>Астения<br>Боль<br>Реакции в месте введения++++ |  |                       |  |
| Со стороны иммунной системы*               | Аллергия/аллергическая реакция++  |  |                       |  |
| Психические нарушения                      |   | Депрессия<br>Бессонница  | Нервозность           |  |

\* см. подробную информацию в разделе, приведенном ниже.

\*\* см. раздел *Особые указания*.

+Часто нейтропенический сепсис, в том числе с фатальным исходом

++Очень часто аллергии/аллергические реакции возникали преимущественно при проведении инфузии и иногда имели летальный исход. К частым аллергическим реакциям относятся кожные высыпания, в частности, крапивница, конъюнктивит и ринит. К частым анафилактическим реакциям или анафилактоидным реакциям относятся бронхоспазм, ангионевротический отек, гипотензия, ощущение боли в груди и анафилактический шок.

+++Очень часто наблюдается повышение температуры тела, озноб (дрожание), как инфекционного происхождения (с появлением фебрильной нейтропении или без), так и, возможно, иммунологического происхождения.

++++Имеются сообщения о реакции в месте инъекции, включая боль в месте инъекции, покраснение, отек и тромбоз. Транссудация может приводить к местным болям и воспалению, которые могут иметь высокую степень тяжести и приводить к осложнениям, включая некроз, особенно при инфузии оксалиплатина в периферическую вену (см. *Особые указания*).

### Описание отдельных побочных реакций

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

##### **Частота встречаемости у пациентов (%), по степени тяжести**

| Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA 85 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 недели | Схема лечения метастазирующего рака |             |             | Схема адъювантного лечения |             |             |
|--|-------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|
|  | Все степени                         | 3-я степень | 4-я степень | Все степени                | 3-я степень | 4-я степень |
| Анемия   | 82,2                                | 3           | <1          | 75,6                       | 0,7         | 0,1         |
| Нейтропения  | 71,4                                | 28          | 14          | 78,9                       | 28,8        | 12,3        |
| Тромбоцитопения  | 71,6                                | 4           | <1          | 77,4                       | 1,5         | 0,2         |
| Фебрильная нейтропения   | 5,0                                 | 3,6         | 1,4         | 0,7                        | 0,7         | 0,0         |

#### Реакции из пострегистрационного опыта применения с неизвестной частотой

Гемолитический уремический синдром

#### *Инфекции и инвазии*

| Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA 85 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 недели | Схема лечения метастазирующего рака |  |  | Схема адъювантного лечения |  |  |
|--|-------------------------------------|--|--|----------------------------|--|--|
|  | Все степени                         |  |  | Все степени                |  |  |
| Сепсис, включая нейтропенический сепсис                                  | 1.5                                 |  |  | 1.7                        |  |  |

#### Реакции из пострегистрационного опыта применения с неизвестной частотой

Септический шок, в том числе с фатальным исходом

*Нарушения иммунной системы*

##### **Частота аллергических реакций у пациентов (%), по степени тяжести**

| Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA 85 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 недели | Схема лечения метастазирующего рака |             |             | Схема адъювантного лечения |             |             |
|--|-------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|
|  | Все степени                         | 3-я степень | 4-я степень | Все степени                | 3-я степень | 4-я степень |
| Аллергические реакции /аллергии  | 9,1                                 | 1           | <1          | 10,3                       | 2,3         | 0,6         |

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

Ограничительной для дозирования является неврологическая токсичность оксалиплатина, которая включает в себя периферическую сенсорную нейропатию, характеризующуюся дизестезией и/или парестезией конечностей с судорогами или без них, часто вызываемой воздействием холода. Эти симптомы встречаются почти у 95% лечатся больных. Продолжительность этих симптомов, обычно регрессирующих между курсами лечения, возрастает с числом лечебным курсов. Появление боли и/или функциональных нарушений является показанием (в зависимости от продолжительности

симптомов) для коррекции дозы или даже отмены лечения (см. «Особые указания»).

Функциональные нарушения, которые представляют собой трудности в выполнении точных движений, являются возможными последствиями сенсорного повреждения. Риск функциональных нарушений для кумулированной дозы около 850 мг/м<sup>2</sup> (10 курсов) составляет около 10%, достигая 20% в случае кумулированной дозы 1020 мг/м<sup>2</sup> (12 курсов).

В большинстве случаев неврологические жалобы и симптомы уменьшаются или полностью разрешаются после прекращения лечения. При адьювантном лечении колоректального рака спустя 6 месяцев после окончания лечения у 87% больных симптомов не было, или же они были слабо выраженными. По результатам 3-х годичного наблюдения приблизительно у 3% больных отмечались либо устойчивые локализованные парестезии умеренной интенсивности (2,3%), либо парестезии, способные влиять на функциональную активность (0,5%).

В ходе лечения оксалиплатином отмечали острые нейросенсорные проявления. Обычно они начинаются в течение нескольких часов после введения препарата и часто происходят под воздействием холода. Они обычно проявляются в виде преходящей парестезии, дизестезии или гипестезии. Острый синдром гортанно-глоточной дизестезии встречается у 1-2% больных и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки/чувства удушья без каких-либо объективных признаков респираторного дистресса (без цианоза или гипоксии), или ларингоспазма или же бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания). Хотя в таких случаях и применялись антигистаминные средства и бронходилататоры, симптомы быстро претерпевали обратное развитие даже при отсутствии лечения. Продление процедуры вливания в последующих циклах помогает сократить частоту этого синдрома. В редких случаях отмечались другие симптомы, которые включали спазм челюсти / мышечные спазмы/ непроизвольные мышечные сокращения/ мышечные судороги / миоклонические судороги / нарушение координации движений / нарушение походки / атаксию / нарушение равновесия / ощущение стеснения в горле или грудной клетке / дискомфорт / боль. Кроме того, могут отмечаться дисфункции черепно-мозговых нервов, которые могут быть следствием указанных выше явлений или развиваться самостоятельно, в частности, опущение века / диплопия / афония / дисфония / хрипота, иногда описываемая как паралич голосовых связок, аномальные ощущения на языке или дизартрия, иногда описываемая как афазия, невралгия тройничного нерва, / лицевая боль / глазная боль, снижение остроты зрения, нарушения полей зрения.

Другие неврологические симптомы, такие как дизартрия, потеря глубоких сухожильных рефлексов и симптом Лермитта часто регистрировались в связи с лечением оксалиплатином. Зарегистрировано несколько отдельных случаев неврита зрительного нерва.

Реакции из пострегистрационного опыта применения оксалиплатина с неизвестной частотой

Судороги

Реакции из пострегистрационного опыта применения оксалиплатина с неизвестной частотой

Ларингоспазм

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

**Частота встречаемости у пациентов (%), по степени тяжести**

| Оксалиплатин в комбинации с 5-FU/FA 85 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 недели | Схема лечения метастазирующего рака |             |             | Схема адьювантного лечения |             |             |
|--|-------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|
|  | Все степени                         | 3-я степень | 4-я степень | Все степени                | 3-я степень | 4-я степень |
| Тошнота  | 69,9                                | 8           | <1          | 73,7                       | 4,8         | 0,3         |
| Понос  | 60,8                                | 9           | 2           | 56,3                       | 8,3         | 2,5         |
| Рвота  | 49,0                                | 6           | 1           | 47,2                       | 5,3         | 0,5         |
| Мукозит/стоматит   | 39,9                                | 4           | <1          | 42,1                       | 2,8         | 0,1         |

Показана профилактика и/или лечение антиэметиками.

Тяжелый понос и/или рвота могут приводить к обезвоживанию, паралитической непроходимости кишечника, закупорке кишечника, гипокалиемии, метаболическому ацидозу и нарушению функции почек, особенно при комбинировании оксалиплатина с 5-FU (см. Особые указания).

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Очень редкие (<1/10,000):

Синусоидальный окклюзионный синдром печени, известный также как вено-окклюзионная болезнь печени, или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узелковую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз. Клинические проявления могут включать портальную гипертензию и/или повышение уровня трансаминаз.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Очень редкие (<1/10,000):

Острый некроз трубочек, острый интерстициальный нефрит и острая почечная недостаточность.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к оксалиплатину в анамнезе
- миелосупрессия до начала первого курса лечения (нейтрофилы < 2×10<sup>9</sup>/л и/или числом тромбоцитов < 100×10<sup>9</sup>/л
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до первого курса лечения
- тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

## **Лекарственные взаимодействия**

У больных, получивших однократную 85 мг/м<sup>2</sup> дозу оксалиплатина непосредственно перед введением 5-фторурацила, не наблюдали изменений в уровне экспозиции 5-фторурацила.

Не наблюдалось существенного изменения связывания оксалиплатина с белками *in vitro* при применении со следующими соединениями: эритромицин, салицилаты, гранисетрон, паклитаксел, вальпроат натрия.

### *Несовместимости*

Данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением указанных в разделе «Инструкция по обращению/применению». Оксалиплатин-Келун-Казфарм можно вводить вместе с фолиновой кислотой через Y-образную систему.

- Не смешивать со щелочными лекарственными препаратами или растворами, в частности с 5-фторурацилом, препаратами фолиновой кислоты, содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, и другими лекарственными средствами с солями трометамола. Щелочные лекарственные средства и растворы отрицательно влияют на стабильность оксалиплатина.

- Не разводить оксалиплатин физиологическим раствором или другими растворами, содержащими ионы хлора (в том числе хлоридом кальция, калия и натрия).

- Не смешивать с другими препаратами в одном флаконе или системе вливания.

- Не использовать оборудование для внутривенного вливания, содержащее алюминий.

Как и в случае других потенциально токсических веществ, при работе с растворами оксалиплатина следует проявлять осторожность.

## **Особые указания**

Оксалиплатин должен применяться только в специализированных отделениях для применения цитотоксических препаратов и под надзором клинического онколога, имеющего опыт применения химиотерапевтических препаратов.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Следует проводить тщательный мониторинг пациентов с легким или средней тяжести нарушением функции почек на случай возникновения побочных реакций, а так же регулировать дозу в соответствии со степенью токсичности.

### *Реакции гиперчувствительности*

Больных с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе следует строго контролировать на наличие аллергических симптомов. В случае анафилактической реакции на Оксалиплатин-Келун-Казфарм, инфузию следует немедленно прекратить и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Возобновление введения Оксалиплатина-Келун-Казфарм противопоказано. Перекрестные реакции, иногда даже фатальные, сообщались в отношении всех продуктов, содержащих платину.

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

#### *Неврологические симптомы*

Неврологическая токсичность оксалиплатина должна строго контролироваться, особенно, если препарат вводится вместе с другими лекарственными препаратами со специфической неврологической токсичностью. Неврологическое обследование следует проводить перед началом каждого введения, а впоследствии – периодически.

Больным, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после двухчасовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию оксалиплатина следует производить на протяжении 6 часов.

#### *Периферическая нейропатия*

Если появляются неврологические симптомы (парестезия, дизестезия), последующая рекомендуемая коррекция дозы оксалиплатина должна основываться на продолжительности и степени тяжести этих симптомов:

- если симптомы сохраняются больше семи дней и причиняют неудобство, последующую дозу оксалиплатина нужно снизить с 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (метастатическая схема) или до 75 мг/м<sup>2</sup> (адьювантная схема лечения)
- если парестезия без функциональных нарушений сохраняется до следующего цикла, последующую дозу оксалиплатина нужно снизить с 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (метастатическая схема) или до 75 мг/м<sup>2</sup> (адьювантная схема)
- если парестезия с функциональными нарушениями сохраняется до следующего цикла, оксалиплатин следует отменить
- если эти симптомы ослабевают после отмены терапии оксалиплатина, можно рассмотреть вопрос о продолжении терапии.

Больных следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания лечения. Локализованные умеренные парестезии или парестезии, которые могут препятствовать функциональной активности, могут присутствовать до 3 лет после окончания лечения, проводившегося по адьювантной схеме.

#### *Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)*

Сообщалось о случаях синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (или синдрома обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) у пациентов, получающих оксалиплатин в сочетании с химиотерапией. СОЗЛ представляет собой редкое обратимое нарушение с быстрой неврологической прогрессией, которая может сопровождаться эпилептическими припадками, гипертензией, головной болью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими нарушениями (см. «Побочные действия»).

Диагноз СОЗЛ ставится на основании визуализации мозга, предпочтительно МРТ (магнитно-резонансная томография).

#### *Тошнота, рвота, диарея, дегидратация и гематологические нарушения*

Желудочно-кишечная токсичность оксалиплатина, которая проявляется как тошнота и рвота, предопределяет применение антиэметиков, как профилактической и/или лечебной меры (см. «Побочные действия»).

Тяжелая диарея и/или рвота может приводить к обезвоживанию, паралитической непроходимости кишечника, закупорке кишечника, гипокалиемии, метаболическому ацидозу и нарушению функции почек, особенно при комбинировании оксалиплатина с 5-фторурацилом.

В случае появления гематологической токсичности [число нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  и/или число тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ] проведение следующего курса терапии следует отложить до тех пор, пока гематологические параметры не вернуться на приемлемые уровни. Полную картину крови следует определять до начала терапии и перед каждым последующим курсом.

Необходимо соответствующим образом проинформировать больных о риске диареи или рвоты, мукозита или стоматита и нейтропении после введения оксалиплатина и 5-фторурацила для того, чтобы они могли в срочном порядке обратиться к своему лечащему врачу за соответствующим лечением.

Если возникает мукозит или стоматит с нейтропенией или без таковой, то в таком случае следующее лечение следует отложить до тех пор, пока выраженность мукозита (или стоматита) не снизится, по крайней мере, до 1 степени и/или число нейтрофилов не восстановится до значений  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Если оксалиплатин комбинируется с 5-фторурацилом (с фолиновой кислотой или без неё), в связи с токсичностью 5-фторурацила обычно рекомендуется корректировка его дозы.

При возникновении диареи 4 степени, нейтропении 3-4 степени (число нейтрофилов  $< 1 \times 10^9/\text{л}$ ) или тромбоцитопении 3-4 степени (число тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) дозу оксалиплатина нужно снизить с 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (метастатическая схема) или до 75 мг/м<sup>2</sup> (адьювантная схема) в дополнение к снижению дозы 5-фторурацила.

#### *Респираторные нарушения*

В случае респираторных симптомов неясной этиологии, таких как непродуктивный кашель, одышка, хрипы или легочный инфильтрат, подтвержденный радиологическими методами диагностики, прием оксалиплатина должен быть прекращен до выяснения причин легочных нарушений и исключения вероятности интерстициального заболевания легких (см. «Побочные действия»).

#### *Нарушение функции печени*

В случае патологических результатов анализа функции печени или при портальной гипертензии, не связанных с метастазами в печени, возможны очень редко встречающиеся сосудистые нарушения печени лекарственного происхождения.

#### *Беременность и период лактации*

В настоящее время нет доступной информации о безопасности применения оксалиплатина у беременных женщин. На основании доклинических данных, оксалиплатин, вероятно, летален и/или тератогенен для человеческого плода в рекомендованной терапевтической дозе. Соответственно, оксалиплатин не рекомендуется использовать во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих средства контрацепции. Возможность применения

может взвешиваться только после особого информирования больной о риске для плода и с ее согласия.

Во время лечения, а также в течение последующих 4 месяцев для женщин и 6 месяцев для мужчин необходимо использовать надлежащие средства контрацепции.

Не изучалось проникновение препарата в грудное молоко. Кормление грудью противопоказано во время лечения оксалиплатином.

Оксалиплатин может оказывать антифертильный эффект.

#### Влияние на репродуктивную функцию

В доклинических исследованиях у оксалиплатина наблюдались генотоксические эффекты. Мужчинам, получающим лечение оксалиплатином, не рекомендуется заводить детей во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания. Также перед началом лечения рекомендуется провести консервацию спермы, поскольку оксалиплатин может приводить к необратимым эффектам на репродуктивную функцию.

Женщинам во время лечения оксалиплатином следует избегать беременности и использовать эффективные методы контрацепции

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследования по оценке влияния оксалиплатина на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводились. Однако лечение оксалиплатином может приводить к повышению риска головокружения, тошноты и рвоты и других неврологических симптомов, которые влияют на скорость реакции и чувство равновесия, а потому способно оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортом и использовать механизмы.

Нарушение зрения, в частности, временная потеря зрения (обратимая после отмены терапии) может повлиять на способность пациента управлять транспортным средством и другими механизмами. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о потенциальном влиянии этих побочных реакций на способность к вождению или управлению механизмами.

#### **Передозировка**

*Симптомы:* усиление побочных эффектов.

*Лечение:* следует проводить мониторинг гематологических параметров вместе с симптоматическим лечением других токсичностей. Антидот неизвестен.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 мл концентрата во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вкладывают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.  
Разбавленный раствор может храниться при температуре от 2 °С до 8 °С в течение 48 часов, при температуре не выше 25 °С в течение 24 часов.  
Хранить в недоступном для детей месте! Не замораживать!

**Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

Только для применения в стационаре

**Наименование и страна организации-производителя**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек

**Наименование и страна организации-упаковщика**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек

**Адрес организации, принимающий на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01  
e-mail: [kelun-kazpharm@mail.ru](mailto:kelun-kazpharm@mail.ru)

**Организация, ответственная за пострегистрационное наблюдение на территории Республики Казахстан за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01  
e-mail: [kelun-kazpharm@mail.ru](mailto:kelun-kazpharm@mail.ru)