УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «04» февраля 2026г.
№ _ N092362_____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое название
Оксалиплатин-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название
Оксалиплатин

Лекарственная форма, дозировка
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/10 мл

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

Показания к применению
- адъювантное 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

Перечень сведений, необходимых до начала применения
Противопоказания
- повышенная чувствительность к оксалиплатину в анамнезе
- миелосупрессия до начала первого курса лечения (нейтрофилы < 2×10^9/л и/или числом тромбоцитов < 100×10^9/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

Необходимые меры предосторожности при применении
- 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.

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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

У больных, получивших однократную 85 мг/м^2 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.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оксалиплатина с другими лекарственными средствами, которые, как известно, вызывают удлинение интервала QT. В случае комбинации с такими лекарственными средствами следует тщательно контролировать интервал QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оксалиплатина с другими лекарственными средствами, которые, как известно, связаны с рабдомиолизом.

Несовместимости

Данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением указанных в разделе «Режим дозирования и способ применения». 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 для парентерального 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.

Специальные предупреждения
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^2 (метастатическая схема) или до 75 мг/м^2 (адъювантная схема лечения)
- если парестезия без функциональных нарушений сохраняется до следующего цикла, последующую дозу оксалиплатина нужно снизить с 85 до 65 мг/м^2 (метастатическая схема) или до 75 мг/м^2 (адъювантная 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 адъювантной 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.

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.

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 < $1{,}5\times10^9$/л и/или число тромбоцитов < 50×10^9/л] проведение следующего курса терапии следует отложить до тех пор, пока гематологические параметры не вернутся на приемлемые уровни. Полную картину крови следует определять до начала терапии и перед каждым последующим курсом. Миелосупрессивные эффекты могут дополнять эффекты химиотерапевтических средств, которые применяют одновременно.

Пациенты с тяжелой и стойкой миелосупрессией имеют высокий риск инфекционных заболеваний. У пациентов, получавших оксалиплатин, наблюдались случаи сепсиса, нейтропенического сепсиса и септический шок с летальным исходом. В случае возникновения любого из этих явлений оксалиплатин следует отменить.

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 $\geq 1{,}5\times10^9$/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 $< 1\times10^9$/л), фебрильной нейтропении (повышение температуры тела по неизвестной причине без клинически или микробиологически документированной инфекции при абсолютном количестве нейтрофилов 1×10^9/л), повышении температуры тела >38,3 ° С или стойком повышении температуры тела >38 ° С в течение более чем 1 часа, тромбоцитопении 3-4 степени (число тромбоцитов $< 50\times10^9$/л) дозу оксалиплатина нужно снизить с 85 до 65 мг/м^2 (метастатическая схема) или до 75 мг/м^2 (адъювантная 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.

Нарушения со стороны крови

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является опасной для жизни побочной реакцией (частота которой не определена). Оксалиплатин следует отменить при первых признаках, которые могут указывать на микроангиопатическую гемолитическую анемию, таких как быстрое снижение уровня гемоглобина при сопутствующей тромбоцитопении или повышение уровней билирубина, креатинина, мочевины или ЛДГ. Почечная недостаточность может быть необратимой после отмены препарата и требует проведения диализа.

В связи с лечением оксалиплатином отмечались случаи диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), в том числе летальные. В случае возникновения ДВС-синдрома оксалиплатин необходимо отменить и начать соответствующее лечение (см. раздел «Побочные реакции»). За пациентами с состояниями, которые ассоциируются с развитием ДВС-синдрома, такими как инфекции, сепсис и др, необходимо осуществлять особо тщательный надзор.

Удлинение интервала QT.

При применении оксалиплатина возможно развитие удлинения интервала QT, которое может привести к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом. Необходим тщательный периодический контроль за интервалом QT до и после назначение оксалиплатина. У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомагниемия) оксалиплатин следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.

Рабдомиолиз

При применении оксалиплатина сообщалось о развитии рабдомиолиза, включая случаи 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 должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении с препаратом оксалиплатин лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза.

Язвы желудочно-кишечного тракта/кровотечения и перфорации язв желудочно-кишечного тракта.

Лечение оксалиплатином может приводить к возникновению язв желудочно-кишечного тракта и потенциальных осложнений, таких как кровотечения и перфорации желудочно-кишечного тракта, которые могут иметь летальный исход. В случае возникновения язвы желудочно-кишечного тракта оксалиплатин необходимо отменить и начать соответствующее лечение.

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 к управлению транспортными средствами и 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.

Рекомендации по применению
Режим дозирования
Только для взрослых.

Рекомендованная доза Оксалиплатина-Келун-Казфарм при адъювантном лечении составляет 85 мг/м^2 внутривенно, повторяется каждые две недели в течение 12 циклов (6 месяцев).
Рекомендованная доза Оксалиплатина-Келун-Казфарм при лечении метастатического колоректального рака составляет 85 мг/м^2 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^2.
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 тяжёлой почечной недостаточностью.
У больных с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени рекомендуемая доза оксалиплатина составляет 85 мг/м^2.
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.
Метод и путь введения
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.

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).

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

Внутривенная инфузия 85 мг/м^2 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 ºС до +8 ºС или 24 часов при +25 ºС. 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.

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.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: усиление побочных эффектов.

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

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

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**	**Очень редко**	**Неизвестно**
Лабораторные показатели	Повышение уровня энзимов печени Повышение уровня щелочной фосфатазы Повышение уровня билирубина Повышение уровня ЛДГ	Повышение уровня креатинина Потеря массы тела (при метастазах)				

	Увеличение массы тела (при адъювантной терапии)					
Со стороны крови и лимфатической системы*	Анемия Нейтропения Тромбоцитопения Лейкопения Лимфопения	Фебрильная нейтропения		Иммунно-аллергическая тромбоцитопения Гемолитическая анемия Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы		Гемолитический уремический синдром Аутоиммунная панцитопения Панцитопения Вторичная лейкемия
Со стороны нервной системы*	Периферическая сенсорная нейропатия Сенсорные расстройства Нарушение вкуса Головная боль	Головокружение Неврит двигательного нерва Менингизм		Дизартрия Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии		Судороги Цереброваскулярные нарушения геморрагического и ишемического типа
Со стороны органов зрения		Конъюнктивит Расстройства зрения		Временное снижение остроты зрения Расстройства поля зрения Неврит зрительного нерва Временная потеря зрения, проходит после прекраще		

				ния терапии		
Со стороны уха и вестибулярного аппарата			Ототоксичность	Глухота		
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ Кашель Носовое кровотечение	Икота Эмболия легочной артерии		Интерстициальная пневмония, иногда с летальным исходом; легочный фиброз**		Ларингоспазм Пневмония и бронхопневмония, включая летальные исходы
Со стороны пищеварительной системы*	Тошнота Диарея Рвота Стоматит/мукозит Боль в животе Запор	Диспепсия Гастроэзофагеальный рефлюкс Гастроинтестинальное кровотечение Ректальное кровотечение	Парез кишечника Обструкция кишечника	Колит, включая диарею, вызванную *Clostridium difficile* Панкреатит		Ишемия кишечника, включая летальные исходы Язва двенадцатиперстной кишки и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (включая летальные исходы) Эзофагит
Со стороны почек и мочевыделительной системы		Гематурия Дизурия Частые и болезненные позывы к мочеиспусканию				
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Повреждение кожи Алопеция	Эксфолиация кожи (например, ладонно-подошвенный синдром) Эритематоз				Аллергический васкулит

		ные высыпания Высыпания Гипергидроз Повреждение ногтей				
Со стороны опорно-двигательного аппарата	Боль в спине	Артралгия Боль в костях				Рабдомиолиз, включая летальные исходы
Расстройства метаболизма и питания	Анорексия Гипергликемия Гипогликемия Гипернатриемия	Дегидратация Гипокальциемия	Метаболический ацидоз			
Инфекции и инвазии*	Инфекции	Ринит Острые респираторные инфекции Нейтропенический сепсис+	Сепсис+			
Со стороны сердца						Удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», возможно с летальным исходом, острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда и

						коронароспазм, и стенокардию у пациентов, получавших оксалиплатин в комбинации с 5-ФУ и бевацизумабом
Со стороны сосудов		Кровотечение Гиперемия Тромбофлебитглубоких вен Артериальная гипертензия				
Общие нарушения и состояние места введения	Утомляемость Лихорадка+++ Астения Боль Реакции в месте введения+++					
Со стороны иммунной системы*	Аллергия/аллергическая реакция++					
Психические нарушения		Депрессия Бессонница	Нервозность			
Повреждения, отправления и осложнения медицинских процедур		Падения				

* см. подробную информацию в разделе, приведенном ниже.
** *см. раздел Специальные предупреждения.*

+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, конъюктивит 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.

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^2 каждые 2 недели	Схема лечения метастазирующего рака			Схема адъювантного лечения		
	Все степени	3-я степень	4-я степень	Все степени	3-я степень	4-я степень
Анемия	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Нейтропения	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Тромбоцитопения	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Фебрильная неитропения	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^2 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^2 каждые 2 недели	Схема лечения метастазирующего рака			Схема адъювантного лечения		
	Все степени	3-я степень	4-я степень	Все степени	3-я степень	4-я степень
Аллергические реакции /аллергии	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Нарушения со стороны нервной системы

Ограничительной для дозировки 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% лечащихся 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.

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^2 (10 курсов) составляет около 10%, достигая 20% в случае кумулированной дозы 1020 мг/м^2 (12 курсов).

В большинстве случаев неврологические жалобы и симптомы уменьшаются или полностью разрешаются после прекращения лечения. При адъювантном 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^2 каждые 2 недели	Схема лечения метастазирующего рака			Схема адъювантного лечения		
	Все степени	3-я степень	4-я степень	Все степени	3-я степень	4-я степень
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	53	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.

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.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения
Состав лекарственного препарата
1 флакон содержит
активное вещество - оксалиплатин 50.0 мг,
вспомогательное вещество - вода для инъекций.

Описание, внешнего вида, запаха, вкуса
Прозрачный, бесцветный раствор

Форма выпуска и упаковка
По 10 мл концентрата во флаконы из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка и пластмассовой съемной крышкой синего цвета.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения
2 года
Не применять по истечении срока годности.
Условия хранения
Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 ^{0}C.
Разбавленный раствор может храниться при температуре от 2 ^{0}C до 8 ^{0}C в течение 48 часов, при температуре не выше 25 ^{0}C в течение 24 часов.
Хранить в недоступном для детей месте! Не замораживать!

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Только для применения в стационаре

Сведения о производителе
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Держатель регистрационного удостоверения
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2026 ж. «04» ақпан
№ N092362 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)

Саудалық атауы
Оксалиплатин-Келун-Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы
Оксалиплатин

Дәрілік түрі, дозалануы
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат 50 мг/10 мл

Фармакотерапиялық тобы
Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Құрамында платина бар препараттар. Оксалиплатин
АТХ коды L01XA03

Қолданылуы
- 5-фторурацилмен (5-ФУ) және фолин қышқылымен біріктірілімде бастапқы ісікті толық резекциялағаннан кейін III сатылы колоректальді обырды (Дьюк бойынша С) адъюванттық емдеу
- 5-фторурацилмен (5-ФУ) және фолин қышқылымен біріктірілімде метастаздық колоректальді обырды емдеу

Дәрілік препаратты қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі
Қолдануға болмайтын жағдайлар
- анамнезінде оксалиплатинге жоғары сезімталдық
- бірінші емдеу курсы басталғанға дейінгі миелосупрессия (нейтрофилдер $< 2\times10^9$/л және/немесе тромбоциттер санымен $< 100\times10^9$/л)
- бірінші емдеу курсына дейін функциялық бұзылулары бар шеткері сенсорлық нейропатия
- бүйректің ауыр жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі < 30 мл/мин)
- лактация кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

- құрамында алюминий бар инъекциялық жабдықты ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙДЫ.
- сұйылтылмаған күйде ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙДЫ.
- құрамында хлоридтер бар ерітінділермен АРАЛАСТЫРУҒА БОЛМАЙДЫ.
- бір инфузиялық ыдыста басқа дәрілік препараттармен бірге АРАЛАСТЫРУҒА БОЛМАЙДЫ және бір мезгілде бір құю жүйесі арқылы ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙДЫ.
- сілтілік дәрілік препараттармен немесе ерітінділермен әсіресе 5-фторурацилмен, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар фолин қышқылы препараттарымен, басқа дәрілік препараттардың трометамол тұздарымен АРАЛАСТЫРУҒА БОЛМАЙДЫ. Сілтілік дәрілік препараттар мен ерітінділер оксалиплатин тұрақтылығына жағымсыз әсер етеді.

Қалдықтарды жою

Оксалиплатинді еріту, сұйылту және енгізу үшін пайдаланылған барлық заттарға қатысты уытты қалдықтарды жоюға қатысты қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес цитоуытты заттарды жою жөніндегі стандартты ауруханашаралаларын орындау керек.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

5-фторурацилді тікелей енгізер алдында оксалиплатиннің бір реттік 85 мг/м^2 дозасын қабылдаған науқастарда 5-фторурацилдің экспозициясы деңгейінде өзгерістер байқалмады.

Келесі қосылыстармен қолданған кезде оксалиплатиннің ақуыздармен *in vitro* байланысуының айтарлықтай өзгеруі байқалған жоқ: эритромицин, салицилаттар, гранисетрон, паклитаксел, натрий вальпроаты.

Оксалиплатинді QT аралығының ұзаруын тудыратыны белгілі басқа дәрілік заттармен бір мезгілде қолданған кезде сақ болу керек. Осындай дәрілік заттармен біріктірген жағдайда QT аралығын мұқият бақылау керек. Оксалиплатинді рабдомиолизбен байланысты белгілі басқа дәрілік заттармен бір мезгілде қолданғанда сақ болу керек.

Үйлесімсіздіктер

«Дозалау режимі және қолдану тәсілі» бөлімінде көрсетілгендерді қоспағанда, осы препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды. Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын Y тәрізді жүйе арқылы фолин қышқылымен бірге енгізуге болады.

- Сілтілік дәрілік препараттармен немесе ерітінділермен, атап айтқанда 5-фторурацилмен, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар фолин қышқылы препараттарымен, трометамол тұздары бар басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды. Сілтілік дәрілік заттар мен ерітінділер оксалиплатиннің тұрақтылығына кері әсерін тигізеді.

- Оксалиплатинді физиологиялық ерітіндімен немесе құрамында хлор иондары бар басқа ерітінділермен (соның ішінде кальций, калий және натрий хлоридімен) сұйылтуға болмайды.
- Бір құтыда немесе парентеральді құю жүйесінде басқа препараттармен араластыруға болмайды.
- Құрамында алюминий бар вена ішіне құюға арналған жабдықты пайдалануға болмайды.

Басқа да әлеуетті уытты заттар жағдайындағыдай оксалиплатин ерітінділерімен жұмыс істегенде сақ болу керек.

Арнайы сақтандырулар

Оксалиплатин химиотерапиялық препараттарды қолдану тәжірибесі бар клиникалық онкологтың қадағалауымен және цитоуытты препараттарды қолдануға арналған мамандандырылған бөлімшелерде ғана қолданылуы тиіс.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Жағымсыз реакциялар туындау жағдайына жеңіл немесе орташа ауырлықтағы бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге мұқият мониторинг жүргізіп отыру керек, сондай-ақ уыттылық дәрежесіне сәйкес дозаны реттеп отыру қажет.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Анамнезінде платинаның басқа қосылыстарына аллергиялық реакциялары бар науқастарды аллергиялық симптомдарының бар-жоғына қатаң бақылап отыру керек. Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратына анафилаксиялық реакция болған жағдайда инфузияны дереу тоқтатып, тиісті симптоматикалық ем тағайындау керек. Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын енгізуді жаңғыртуға болмайды. Айқаспалы реакциялар, кейде, тіпті, фатальді реакциялар құрамында платина бар барлық өнімдерге қатысты хабарланған.

Экстравазация жағдайында инфузияны дереу тоқтатып, әдеттегі жергілікті симптоматикалық емді бастау керек.

Неврологиялық симптомдар

Оксалиплатиннің неврологиялық уыттылығы, әсіресе, егер препарат спецификалық неврологиялық уыттылығы бар басқа дәрілік препараттармен бірге енгізілсе, қатаң бақылануы тиіс. Неврологиялық тексеруді әрбір енгізу алдында, кейіннен мезгіл-мезгіл жүргізіп отыру керек.

Инфузия барысында немесе екі сағаттық инфузиядан кейін бірнеше сағат ішінде жедел көмей-жұтқыншақ дизестезиясы дамитын науқастарға оксалиплатиннің келесі инфузиясын 6 сағат бойы жүргізу керек.

Шеткері нейропатия

Егер неврологиялық симптомдар (парестезия, дизестезия) пайда болса, оксалиплатин дозасын кейінгі ұсынылатын түзету осы симптомдардың ұзақтығы мен ауырлық дәрежесіне негізделуі тиіс:

- егер симптомдар жеті күннен астам сақталса және жайсыздық туғызса, оксалиплатиннің кейінгі дозасын 85-тен 65 мг/м^2 дейін (метастаздық сызба) немесе 75 мг/м^2 дейін (адъюванттық емдеу сызбасы) төмендету керек

- егер функциялық бұзылуларсыз парестезия келесі циклге дейін сақталса, оксалиплатиннің кейінгі дозасын 85-тен 65 мг/м^2 дейін (метастаздық сызба) немесе 75 мг/м^2 дейін (адъюванттық сызба) төмендету керек

- егер функциялық бұзылулары бар парестезия келесі циклге дейін сақталса, оксалиплатинді қолдануды тоқтату керек

- егер бұл симптомдар оксалиплатинді қолдануды тоқтатқаннан кейін бәсеңдесе, емді жалғастыру туралы мәселені қарастыруға болады.

Науқастарға емдеуді аяқтағаннан кейін шеткері сенсорлық нейропатияның тұрақты симптомдарының болу мүмкіндігі туралы ақпарат беру керек. Шектелген орташа парестезиялар немесе функциялық белсенділікке кедергі келтіруі мүмкін парестезиялар адъюванттық сызба бойынша жүргізілген емді тоқтатқаннан кейін 3 жылға дейін болуы мүмкін.

Қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия синдромы (ҚАЛС)

Оксалиплатинді химиотерапиямен бірге қабылдаған пациенттерде қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия синдромы (немесе қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)) жағдайлары туралы хабарланған. ҚАЛС жедел неврологиялық үдеумен бірге сирек қайтымды бұзылу болып табылады, ол эпилепсиялық ұстамалармен, гипертензиямен, бас ауыруымен, сананың шатасуымен, соқырлықпен және басқа да көру және неврологиялық бұзылулармен қатар жүруі мүмкін.

ҚАЛС диагнозы негізінен МРТ-мен (магниттік-резонанстық томография) миды визуализациялау негізінде қойылады.

Жүрек айнуы, құсу, диарея, дегидратация және гематологиялық бұзылулар

Оксалиплатиннің жүрек айнуы және құсу ретінде көрінетін асқазан-ішек уыттылығы профилактикалық және/немесе емдік шара ретінде антиэметиктерді қолдануды алдын ала анықтайды.

Ауыр диарея және/немесе құсу әсіресе оксалиплатинді 5- фторурацилмен біріктіргенде сусыздануға, ішектің салданып бітелуіне, ішектің бітелуіне, гипокалиемияға, метаболизмдік ацидозға және бүйрек функциясының бұзылуына әкелуі мүмкін.

Гематологиялық уыттылық пайда болған жағдайда [нейтрофилдер саны $< 1{,}5\times10^9$/л және/немесе тромбоциттер саны $< 50\times10^9$/л] келесі емдеу курсын жүргізуді гематологиялық параметрлер тиімді деңгейге жеткенге дейін тоқтата тұру керек. Толық қан көрінісін емдеуді бастағанға дейін және әрбір кейінгі курс алдында анықтау керек. Миелосупрессивті әсерлер бір уақытта қолданылатын химиотерапиялық препараттардың әсерін толықтыра алады. Ауыр және тұрақты миелосупрессиясы бар пациенттерде инфекциялық аурулардың жоғары қаупі бар. Оксалиплатин қабылдаған пациенттерде сепсис, нейтропениялық сепсис және өліммен аяқталған септикалық шок

жағдайлары байқалды. Осы құбылыстардың кез келгені туындаған жағдайда оксалиплатинді тоқтату керек.

Оксалиплатинді және 5-фторурацилді енгізгеннен кейін тиісті ем қабылдауға өздерінің емдеуші дәрігеріне дереу жүгіну үшін науқастарға диарея немесе құсу, мукозит немесе стоматит және нейтропения қаупі туралы тиісінше ақпарат беру керек.

Егер нейтропениямен немесе онсыз мукозит немесе стоматит туындаса, онда келесі емді мукозиттің (немесе стоматиттің) айқындылығы төмендегенше, кемінде 1 дәрежеге дейін және/немесе нейтрофилдер саны $\geq 1{,}5\times10^9$/л мәнге дейін қалпына келгенше тоқтата тұру керек.

Егер оксалиплатин 5-фторурацилмен біріктірілсе (фолин қышқылымен немесе онсыз) 5-фторурацилдің уыттылығына байланысты әдетте дозаны түзету ұсынылады.

4-дәрежелі диарея, 3-4 дәрежелі нейтропения (нейтрофилдер саны $< 1\times10^9$/л), фебрильді нейтропения (нейтрофилдердің абсолютті саны 1×10^9/л кезінде клиникалық немесе микробиологиялық құжатталған инфекциясыз белгісіз себеппен дене температурасының жоғарылауы), дене температурасының >38,3 °С жоғарылауы немесе дене температурасының 1 сағаттан астам уақыт бойы тұрақты жоғарылауы >38 °С , 3-4 дәрежелі тромбоцитопения (тромбоциттер саны $< 50\times10^9$/л) туындағанда оксалиплатиннің дозасын 85-тен 65мг/м^2 дейін (метастаздық сызба) немесе 75 мг/м^2 дейін (адъювантты сызба) 5-фторурацил дозасын төмендетуге қосымша азайту керек.

Респираторлық бұзылулар

Радиологиялық диагностикалау әдістерімен расталған қақырықсыз жөтел, ентігу, қырылдар немесе өкпе инфильтраты сияқты шығу тегі белгісіз респираторлық симптомдар жағдайында оксалиплатинді қабылдау өкпенің бұзылулары себебін анықтағанға және өкпенің интерстициялық ауруы ықтималдығын жоққа шығарғанға дейін тоқтатылуы тиіс.

Қан тарапынан бұзылулар

Гемолиздік-уремиялық синдром (ГУС) өмірге қауіпті жанама реакция болып табылады (жиілігі анықталмаған). Микроангиопатиялық гемолиздік анемияны көрсететін алғашқы белгілерде оксалиплатинді тоқтату керек, мысалы, тромбоцитопения кезінде гемоглобин деңгейінің тез төмендеуі немесе билирубин, креатинин, мочевина немесе ЛДГ деңгейінің жоғарылауы. Бүйрек жеткіліксіздігі препаратты тоқтатқаннан кейін қайтымсыз болуы мүмкін және диализ жүргізуді талап етеді.

Оксалиплатинмен емдеуге байланысты диссеминацияланған қантамырішілік қан ұюы (ДҚҚУ-синдром), оның ішінде өліммен аяқталған жағдайлар да байқалды. ДҚҚУ-синдромы туындаған жағдайда оксалиплатинді тоқтату және тиісті емдеуді бастау қажет («Жағымсыз реакциялар» бөлімін қараңыз). Инфекциялар, сепсис және т.б. сияқты ДҚҚУ-синдромның дамуымен астасатын жағдайы бар пациенттерге ерекше мұқият қадағалауды жүзеге асыру қажет.

QT аралығының ұзаруы.
Оксалиплатинді қолданған кезде QT аралығының ұзаруы дамуы мүмкін, ол «пируэт» типті қарыншалық тахикардияны қоса, ауыр қарыншалық аритмиялардың туындауына әкелуі, өліммен аяқталуы мүмкін. Оксалиплатинді тағайындауға дейін және одан кейін QT аралығын мұқият мерзімді бақылау қажет. Анамнезінде QT аралығының ұзаруы байқалған пациенттерде немесе QT аралығының ұзаруына бейім факторлары бар пациенттерге (мысалы, гипокалиемия, гипокальциемия немесе гипомагниемия сияқты электролиттік бұзылулар кезінде QT аралығын ұзартатын препараттармен бір мезгілде қолданғанда) оксалиплатинді сақтықпен қолдану керек. QT аралығының ұзаруы дамыған кезде оксалиплатинмен емдеуді тоқтату керек.
Рабдомиолиз
Оксалиплатинді қолдану кезінде өліммен аяқталған жағдайларды қоса, рабдомиолиздің дамуы туралы хабарланды. Әлсіздік, қызба немесе несеп түсінің күңгірттенуімен үйлесімде бұлшықет ауыруы және ісіну пайда болған жағдайда оксалиплатинмен емдеуді тоқтату керек. Егер рабдомиолиз диагнозы расталса, онда тиісті емдеу шаралары жүргізілуі керек. Оксалиплатин препаратымен бір мезгілде рабдомиолиздің дамуын тудыруы мүмкін дәрілік препараттарды тағайындағанда сақ болу ұсынылады.
Асқазан-ішек жолының ойық жаралары/асқазан-ішек жолы ойық жараларынан қан кету және тесілуі.
Оксалиплатинмен емдеу асқазан-ішек жолының ойық жарасына және өлімге әкелуі мүмкін асқазан-ішек жолдарынан қан кету және тесілуі сияқты ықтимал асқынуларға әкелуі мүмкін. Асқазан-ішек жолдарының ойық жарасы пайда болған жағдайда оксалиплатинді тоқтату және тиісті емдеуді бастау керек.
Бауыр функциясының бұзылуы
Бауыр функциясын талдаудың патологиялық нәтижелері жағдайында, спленомегалия немесе бауыр метастаздарымен байланысты емес портальді гипертензияда шығу тегі дәрілік бауырдың қантамырлық бұзылулары өте сирек кездесуі мүмкін.
Жүктілік және лактация кезеңі
Қазіргі уақытта оксалиплатинді жүкті әйелдерде қолдану қауіпсіздігі туралы қолжетімді ақпарат жоқ. Клиникаға дейінгі деректер негізінде оксалиплатин ұсынылған емдік дозада адам шаранасын өлімге әкелуі және/немесе тератогенді әсер етуі мүмкін. Тиісінше, оксалиплатинді жүктілік кезінде және контрацепциялық дәрілерді пайдаланбайтын бала тууға қабілетті жастағы әйелдерге пайдалану ұсынылмайды. Қолдану ықтималдығы науқас әйелге оның келісімімен шарана үшін қаупі туралы ерекше ақпарат берілгеннен кейін ғана таразылануы тиіс.
Емдеу кезінде, сондай-ақ кейінгі 4 ай бойы әйелдер үшін және 6 ай бойы ерлер үшін тиісті контрацепциялық дәрілерді пайдалану қажет.

Препараттың емшек сүтіне өтуі зерттелген жоқ. Оксалиплатинмен емделген кезде бала емізуге болмайды.
Оксалиплатин фертильділікке қарсы әсер көрсетуі мүмкін.
Репродуктивті функцияға әсері
Клиникаға дейінгі зерттеулерде оксалиплатинде геноуытты әсерлер байқалған. Оксалиплатинмен ем қабылдайтын ерлерге емдеу барысында және ем аяқталғаннан кейін 6 ай бойы балалы болуды жоспарлау ұсынылмайды. Сондай-ақ емді бастар алдында шәуһетті консервациялау ұсынылады, себебі оксалиплатин репродуктивті функцияға қайтымсыз әсер етуі мүмкін.
Оксалиплатинмен емделген кезде әйелдер жүктіліктен аулақ болып, контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы керек.
Дәрілік заттың көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері
Автокөлік пен механизмдерді басқару қабілетіне оксалиплатиннің әсеріне баға беру бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда, оксалиплатинмен емдеу бас айналу, жүрек айну, құсу және реакциялар жылдамдығы мен тепе-теңдік сезіміне әсер ететін басқа да неврологиялық симптомдар қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін, сондықтан көлік басқару және механизмдерді пайдалану қабілетіне елеусіз немесе орташа әсер етуге қабілетті.
Көрудің бұзылуы, атап айтқанда, уақытша көрмей қалу (емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды) пациенттің автокөлік пен басқа да механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуі мүмкін. Сондықтан пациенттер осы жағымсыз реакциялардың көлік жүргізуге немесе механизмдерді басқаруға әлеуетті әсері туралы ескертілуі тиіс.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар
Дозалау режимі
Тек ересектер үшін.
Адъювантты емдеу кезінде Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратының ұсынылған дозасы вена ішіне 85 мг/м^2 құрайды, әрбір екі апта сайын 12 цикл (6 ай) ішінде қайталанады.
Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратының ұсынылған дозасы метастаздық колоректальді обырды емдеуде вена ішіне 85 мг/м^2 құрайды, ауру немесе қолайсыз уыттылық үдегенге дейін әр екі апта сайын қайталанады. Дозаны көтерімділігіне байланысты түзетіп отыру қажет.
Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын үнемі фторопиримидиндерге дейін, яғни 5-фторурацилді енгізгенге дейін енгізу керек.
Оксалиплатин-Келун-Казфарм 0,2 мг/мл және 0,7 мг/мл аралықтағы диапазонда концентрация алу үшін 250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде (50 мг/мл) 2-6 сағаттық венаішілік инфузия түрінде енгізіледі, 0,7 мг/мл концентрациясы 85 мг/м^2 оксалиплатин дозасы үшін клиникалық тәжірибеде қолданылатын ең жоғары концентрацияға баламалы.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм негізінен 5-фторурацилдің үздіксіз инфузиясымен біріктірілімде пайдаланылады. Екі апталық емдеу сызбасында болюстік және үздіксіз инфузиялық енгізуді біріктіретін 5-фторурацил режимдері пайдаланылды.

Ерекше популяциялар

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Оксалиплатин-Келун-Казфарм бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындалмауы тиіс.

Бүйрек функциясы жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бұзылған науқастарда оксалиплатиннің ұсынылатын дозасы 85 мг/м^2 құрайды.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде гепатобилиарлық бұзылыстардың жиілігі мен ауырлығы аурудың үдеуімен және бауыр функциясындағы бастапқы патологиялық ауытқулармен байланысты болды. Клиникалық әзірлеу барысында бауыр функциясы бұзылған науқастарда дозаға өзгерту жүргізілген жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Монотерапия ретінде немесе 5-фторурацилмен біріктіріп қолданғанда 65 жастан асқан науқастарда оксалиплатиннің уыттылығының күшеюі байқалған жоқ. Сондықтан егде жастағы науқастар үшін дозаны түзету қажет емес.

Педиатриялық популяция

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын балаларға қолдануға болмайды. Педиатриялық популяцияда ірі ісіктердің монотерапиясы ретінде оксалиплатиннің тиімділігі анықталмаған.

Енгізу әдісі мен жолы

Енгізу тәсілі

Оксалиплатин-Келун-Казфарм венаішілік инфузия түрінде қолданылады.

Оксалиплатинді енгізу гипергидратацияны қажет етпейді.

0,2 мг/мл-ден кем емес концентрация алу үшін 250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде (50 мг/мл) сұйылтылған Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын 2-6 сағат ішінде орталық венаға немесе шеткері венаға енгізу қажет. Оксалиплатин-Келун-Казфарм инфузиясы үнемі 5-фторурацилді енгізудің алдында жүргізілуі тиіс.

Экстравазация жағдайында препаратты енгізуді дереу тоқтату керек.

Пайдалануға арналған нұсқаулық

Басқа да уыттылығы зор заттар жағдайындағыдай, оксалиплатин ерітінділерімен жұмыс істегенде сақ болу керек.

Медицина қызметкерлеріне арналған нұсқаулық

Медицина қызметкері бұл цитоуытты затты қолданғанда онымен жұмыс істейтін адамның және оны қоршаған ортаның қорғалуына кепілдік беру үшін қатаң сақтық шараларын қолдануы тиіс.

Цитоуытты заттардың инъекциясы үшін ерітінді дайындауды қоршаған ортаның қорғалуын және әсіресе онымен жұмыс істейтін қызметкердің

денсаулығының қорғалуын қамтамасыз ететін жағдайда пайдаланылатын препараттар туралы ақпаратты ескере отырып дайындалған мамандандырылған қызметкер жүргізуі тиіс. Бұл препараттарды дайындау үшін жеке бөлме қажет. Бұл бөлмеде шылым шегуге, тамақ жеуге немесе ішуге тыйым салынады.

Қызметкер тиісті қорғағыш киім, атап айтқанда жеңі ұзын халат, қорғағыш бетперделер, қалпақтар, қорғағыш көзілдірік, стерильді бір реттік қолғаптар, жұмыс үстелін қорғауға арналған стерильді ақжайма, қалдықтарды жинауға арналған контейнерлер мен қапшықтарды пайдалануы тиіс.

Экскременттер мен құсықтарды абайлап ұстау керек.

Жүкті әйелдерге цитоуытты заттармен жұмыс істеуден аулақ болуды ескертіп қою керек.

Барлық бүлінген контейнерлерді қолданғанда лас қалдықтарды қолданғандағыдай сақтық шараларын ұстану керек. Лас қалдықтарды осыған арналған, тиісті жазбалар жазылған қатты контейнерлерде өртеу керек.

Концентрат немесе құюға арналған ерітінді теріге тиген жағдайда оны дереу және мұқият сумен шаю керек.

Концентрат немесе құюға арналған ерітінді шырышты қабыққа тиген жағдайда оны дереу және мұқият сумен шаю керек.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын пайдаланар алдында оны сұйылту керек. Концентратты сұйылту үшін тек 5% глюкоза ерітіндісін (50 мг/мл) қолдану керек.

Фолин қышқылымен қолдану жөніндегі нұсқаулық (кальций фолинаты немесе динатрий фолинаты түрінде)

250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісіндегі (50 мг/мл) оксалиплатиннің 85 мг/м^2 венаішілік инфузиясы инфузия орны алдында тікелей орналасқан Y тәрізді құю жүйесін пайдалана отырып 5% глюкоза ерітіндісіндегі (50 мг/мл) фолин қышқылының венаішілік инфузиясымен 2-6 сағат бойы бір мезгілде енгізіледі.

Бұл екі дәрілік препаратты бір инфузиялық ыдыста араластыруға болмайды. Фолин қышқылында қосымша зат ретінде трометамол болмауы тиіс және тек 5% глюкоза ерітіндісімен (50 мг/мл) сұйылту керек. Фолин қышқылын сілтілік ерітінділермен немесе натрий хлориді ерітінділерімен немесе басқа да құрамында хлор бар ерітінділермен сұйылтуға тыйым салынады.

5-фторурацилмен қолдану жөніндегі нұсқаулық

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын үнемі фторпиримидиндерді, яғни 5-фторурацилді енгізгенге дейін енгізу керек. Оксалиплатин-Келун-Казфарм енгізгеннен кейін жүйені шайып, содан соң 5-фторурацилді енгізу керек.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратымен біріктірілетін дәрілік препараттар бойынша қосымша ақпаратты тиісті өндірушінің препарат сипаттамаларына шолудан қараңыз.

Вена ішіне енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат

Пайдаланар алдында көзбен шолу арқылы бақылау жүргізіледі. Бөлшектерсіз тек мөлдір ерітіндіні ғана пайдалану керек.

Препарат тек бір рет қолдануға арналған. Пайдаланылмаған ерітіндіні жою керек.

Вена ішіне енгізер алдында сұйылту

Құтыдан қажетті мөлшердегі концентратты алып, 0,2 мг/мл және 2 мг/мл аралығында концентрация алу үшін 250 - 500 мл дейін 5% глюкоза ерітіндісімен сұйылтады. Оксалиплатиннің физика-химиялық тұрақтылығы дәлелденген концентрациялар диапазоны 0,2 мг/мл және 2,0 мг/мл аралығында болады.

Венаішілік инфузия түрінде енгізіледі.

5% глюкоза ерітіндісімен сұйылтқаннан кейін физика-химиялық тұрақтылығы +2 ºС-ден +8 ºС-ге дейінгі температурада 48 сағат бойы немесе +25 ºС температурада 24 сағат бойы көрсетілген. Микробиологиялық тұрғыдан алғанда бұл инфузиялық препаратты бірден пайдалану керек.

Егер препарат бірден пайдаланылмаса, қолданар алдындағы препаратты сақтау ұзақтығы мен сақтау шарттары үшін пайдаланушы жауапты болады.

Пайдаланар алдында көзбен шолу арқылы бақылау жүргізіледі. Бөлшектерсіз тек мөлдір ерітіндіні ғана пайдалану керек.

Пайдаланылмаған ерітіндінің кез келген мөлшері жойылуы тиіс.

Еріту үшін ЕШҚАШАН натрий хлоридінің ерітіндісін немесе құрамында хлор бар ерітінділерді пайдаланбаңыз.

Инфузия

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын енгізу алдын ала гидратацияны қажет етпейді.

0,2 мг/мл-ден кем емес концентрация алу үшін 250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде (50 мг/мл) сұйылтылған Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын 2-6 сағат бойы шеткері венаға немесе орталық вена жүйесіне құю керек. Егер Оксалиплатин-Келун-Казфарм 5-фторурацилмен енгізілсе, онда оксалиплатин 5-фторурацилдің алдында құйылуы тиіс.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Симптомдары: жағымсыз әсерлердің күшеюі.

Емі: басқа уыттылықты симптоматикалық емдеумен бірге гематологиялық параметрлерге мониторинг жүргізу керек. Антидот белгісіз.

ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

5-фторурацилмен немесе фолин қышқылымен біріктіріп қолданғанда оксалиплатиннің ең жиі жағымсыз әсерлері асқазан-ішек реакциялары (диарея, жүрек айнуы, құсу және мукозит), гематологиялық (нейтропения, тромбоцитопения) және неврологиялық (жиынтық дозадан жедел шеткері сенсорлық нейропатия) болды. Жалпы, бұл жағымсыз реакциялар жиі кездескен және тек 5-фторурацил мен фолин қышқылымен қолданғандағыға қарағанда оксалиплатинді 5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктіргенде ауыр ағымда жүрген.

Төмендегі кестеде көрсетілген жағымсыз әсерлер жиілігі мына критерийлердің көмегімен анықталды: өте жиі (>1/10), жиі (>1/100, <1/10), жиі емес (>1/1000, <1/100), сирек (>1/10000, <1/1000); өте сирек (<1/10000), жеке хабарламаларды қоса.

Әрі қарайғы деректер төмендегі кестеде берілген:

Ағза жүйелері бойынша жіктелген жағымсыз әсерлер	**Өте жиі**	**Жиі**	**Жиі емес**	**Сирек**	**Өте сирек**	**Белгісіз**
Зертханалық көрсеткіштер	Бауыр энзимдері деңгейінің жоғарылауы Сілтілі фосфатаза деңгейінің жоғарылауы Билирубин деңгейінің жоғарылауы ЛДГ деңгейінің жоғарылауы Дене салмағының артуы (адъювантты қ емдеуде)	Креатинин деңгейінің жоғарылауы Дене салмағын жоғалту (метастаз кезінде)				
Қан және лимфа жүйесі тарапынан*	Анемия Нейтропения Тромбоцитопения Лейкопения	Фебрильді нейтропения		Иммундық-аллергиялық тромбоцитопения		Гемолиздік уремиялық синдром Аутоиммунды панцитопения

	Лимфопения			Гемолиздік анемия*** Қанның диссеминацияланған тамырішілік ұюы, өліммен аяқталуы қоса		Панцитопения Салдарлық лейкемия
Жүйке жүйесі тарапынан*	Шеткері сенсорлық нейропатия Сенсорлық бұзылыстар Дәм сезудің бұзылуы Бас ауыруы	Бас айналу Қозғалыс жүйкесінің невриті Менингизм		Дизартрия Артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы		Құрысулар Геморрагиялық және ишемиялық типтегі цереброваскулярлық бұзылулар
Көру мүшесі тарапынан		Конъюнктивит Көру бұзылыстары		Көру жітілігінің уақытша төмендеуі Көру өрісінің бұзылыстары Көру жүйкесінің невриті Уақытша көрмей қалу емдеуді тоқтатқаннан кейін өтеді		
Құлақ және вестибулярлық аппарат тарапынан			Отоуыттылық	Кереңдік		
Тыныс алу жүйесі, кеуде	Диспноэ Жөтел Мұрыннан қан кету	Ықылық ату Өкпе артериясын		Интерстициялық пневмония, кейде		Ларингоспазм Пневмония және бронхопневмо

және көкірекорта ағзалары тарапынан		ың эмболиясы		өліммен аяқталатын; өкпе фиброзы**		ния, өліммен аяқталғандарды қоса
Асқорыту жүйесі тарапынан*	Жүрек айну Диарея Құсу Стоматит/мукозит Іштің ауыруы Іш қату	Диспепсия Гастроэзофагеальді рефлюкс Гастроинтестинальді қан кету Ректальді қан кету	Ішек парезі Ішек обструкциясы	*Clostridium difficile* туғызған диареяны қоса колит Панкреатит		Ішек ишемиясы, өліммен аяқталғандарды қоса Он екі елі ішектің ойық жарасы және оның ойық жарадан қан кету және ойық жараның тесілуі (өлімді қоса) сияқты ықтимал асқынулар Эзофагит
Бүйрек және несеп шығару жүйесі тарапынан		Гематурия Дизурия Несеп шығаруға жиі және ауырсынып бару				
Тері және теріасты шелі тарапынан	Терінің зақымдалуы Алопеция	Тері эксфолиациясы (мысалы, алақан-табан синдромы) Эритема тәрізді бөртпелер Бөртпелер Гипергидроз Тырнақтың зақымдалуы				Аллергиялық васкулит
Тірек-қимыл аппараты тарапынан	Арқаның ауыруы	Артралгия Сүйектердің ауыруы				Рабдомиолиз, өліммен аяқталғандарды қоса

Метаболизм және тамақтану бұзылыстары	Анорексия Гипергликемия Гипогликемия Гипернатриемия	Дегидратация Гипокальциемия	Метаболизмдік ацидоз			
Инфекциялар және инвазиялар*	Инфекциялар	Ринит Жедел респираторлық инфекциялар Нейтропениялық сепсис+	Сепсис+			
Жүрек тарапынан						«пируэт» типті қарыншалық тахикардияны қоса, ауыр қарыншалық аритмиялардың дамуына әкелуі мүмкін QT аралығының ұзаруы, өліммен аяқталуы мүмкін, миокард инфарктісі мен коронароспазмды қоса, жедел коронарлық синдром және 5-ФУ және бевацизумабпен біріктірілімде оксалиплатин алған пациенттерде стенокардия
Қантамырлар тарапынан		Қан кету Гиперемия Терең веналардың тромбофлебиті				

		Артериялық гипертензия				
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі жағдай	Шаршағыштық Қызба+++ Астения Ауыру Енгізу орнындағы реакция++++					
Иммундық жүйе тарапынан*	Аллергия/аллергиялық реакция++					
Психикалық бұзылулар		Депрессия Ұйқысыздық	Күйгелектік			
Зақымданулар, уланулар және медициналық шаралардың асқынуы		Құлау				

* егжей-тегжейлі ақпаратты төменде берілген бөлімнен қараңыз.

** *Арнайы сақтандырулар бөлімін қараңыз.*

*** ***Гемолиздік уремиялық синдроммен (HUS) немесе Кумбс-оң гемолиздік анемиямен байланысты микроангиопатиялық гемолиздік анемия (4.4 бөлімін қараңыз)

+Жиі нейтропениялық сепсис, соның ішінде өліммен аяқталатын

++Өте жиі аллергиялар/аллергиялық реакциялар көбінесе инфузияны енгізгенде туындады және кейде өліммен аяқталды. Жиі кездесетін аллергиялық реакцияларға тері бөртпелері, атап айтқанда есекжем, конъюктивит және ринит жатады. Жиі кездесетін анафилаксиялық реакцияларға немесе анафилактоидты реакцияларға бронх түйілуі, ангионевроздық ісіну, гипотензия, кеуденің ауыруын сезіну және анафилаксиялық шок жатады.

+++Көбінесе шығу тегі инфекциялық (фебрильді нейтропенияның пайда болуымен немесе онсыз) және шығу тегі иммунологиялық дене температурасының жоғарылауы, қалтырау (діріл) байқалады.

++++Инъекция орнының ауыруы, қызару, ісіну және тромбозды қоса, инъекция орнындағы реакциялар туралы хабарламалар бар. Транссудация жергілікті ауыруға және қабынуға әкелуі мүмкін, олардың ауырлық дәрежесі жоғары болуы мүмкін және әсіресе оксалиплатинді шеткері венаға инфузиялағанда некрозды қоса асқынуларға әкелуі мүмкін.

<u>Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы</u>

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Ауырлық дәрежесі бойынша пациенттерде кездесу жиілігі (%)

Оксалиплатин әр 2 апта сайын 5-FU/FA 85 мг/м^2 біріктірілімде	Метастазданатын обырды емдеу сызбасы			Адъюванттық емдеу сызбасы		
	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже
Анемия	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Нейтропения	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Тромбоцитопения	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Фебрильді нейтропения	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Жиілігі белгісіз тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар

Гемолиздік уремиялық синдром

Инфекциялар мен инвазиялар

Оксалиплатин әр 2 апта сайын 5- FU/FA 85 мг/м^2 біріктірілімде	Метастазданатын обырды емдеу сызбасы			Адъюванттық емдеу сызбасы		
	Барлық дәрежелер			Барлық дәрежелер		
Сепсис, нейтропениялық сепсисті қоса	1.5			1.7		

Жиілігі белгісіз тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар

Сепсистік шок, соның ішінде өліммен аяқталатын

Иммундық жүйенің бұзылуы

Ауырлық дәрежесі бойынша пациенттердегі аллергиялық реакциялар жиілігі (%)

Оксалиплатин әр 2 апта сайын 5-FU/FA 85 мг/м^2 біріктірілімде	Метастазданатын обырды емдеу сызбасы			Адъюванттық емдеу сызбасы		
	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже
Аллергиялық реакциялар /аллергиялар	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Оксалиплатиннің неврологиялық уыттылығы дозалау үшін шектеу болып табылады, оған жиі суықтың әсерінен туындайтын құрысулармен немесе онсыз аяқ-қолдың дизестезиясымен және/немесе парестезиясымен сипатталатын шеткері сенсорлық нейропатия кіреді. Бұл симптомдар емделуші науқастардың шамамен 95%-да кездеседі. Әдетте, емдеу курстары арасында кемитін бұл симптомдардың ұзақтығы емдеу курстарының

санымен артады. Ауырудың және/немесе функциялық бұзылулардың пайда болуы дозаны түзету немесе емдеуді тоқтату үшін көрсетілім болып табылады (симптомдардың ұзақтығына байланысты).
Нақты қимылдарды орындауға қиындық туғызатын функциялық бұзылулар сенсорлық зақымдалудың ықтимал салдары болып табылады. Шамамен 850 мг/м^2 (10 курс) жинақталған доза үшін функциялық бұзылулар қаупі шамамен 10% құрайды, 1020 мг/м^2 (12 курс) жинақталған доза жағдайында 20%-ға жетеді.
Көптеген жағдайда неврологиялық шағымдар мен симптомдар емдеуді тоқтатқаннан кейін азаяды немесе толық шешіледі. Колоректальді обырды адъюванттық емдеген кезде емдеуді аяқтағаннан кейін 6 ай өткен соң науқастардың 87% -ында симптомдар болмаған немесе олардың айқындылығы әлсіз болған. 3 жылдық бақылау нәтижелері бойынша науқастардың шамамен 3%-ында қарқындылығы орташа жергілікті парестезиялар (2,3%), немесе функциялық белсенділікке әсер етуге қабілетті парестезиялар (0,5%) байқалды.
Оксалиплатинмен емдеу барысында жедел нейросенсорлық көріністер байқалды. Әдетте олар препаратты енгізгеннен кейін бірнеше сағат ішінде басталады және үнемі суықтың әсерінен болады. Олар әдетте өтпелі парестезиялар, дизестезиялар немесе гипестезиялар түрінде көрінеді. Көмей-жұтқыншақ дизестезиясының жедел синдромы науқастардың 1-2% кездеседі және дисфагияны немесе респираторлық дистрестің қандай да бір объективтік белгілерінсіз немесе ларингоспазм немесе бронх түйілуі (стридорсыз немесе ысқырықты тыныс алусыз) жоқ болғанда, ентігу/тұншығу сезімін субъективті сезінумен сипатталады (цианозсыз немесе гипоксиясыз). Мұндай жағдайларда антигистаминдік дәрілер мен бронходилататорлар қолданылғанмен, симптомдар емдемеген кезде де тез қайтқан. Кейінгі циклдерде құю емшарасын ұзарту бұл синдромның жиілігін қысқартуға көмектеседі. Сирек жағдайларда басқа симптомдар байқалған, оған жақсүйек түйілуі / бұлшықет түйілулері / бұлшықеттің еріксіз жиырылуы/ бұлшықет құрысулары / миоклонустық құрысулар / қимыл үйлесімділігінің бұзылуы / жүрістің бұзылуы / атаксия / тепе-теңдіктің бұзылуы / тамақта немесе кеуде қуысында тыныстың тарылуын сезіну / жайсыздық / ауыру кіреді. Бұдан бөлек бассүйек-ми жүйкесінің дисфункциясы байқалуы мүмкін, олар жоғарыда көрсетілген құбылыстардың салдары болуы мүмкін немесе өздігінен дамуы мүмкін, атап айтқанда қабақтың салбырауы / диплопия / афония / дисфония / кейде дыбыстық байламдардың салдануы ретінде сипатталатын қарлығу, тілдегі аномалиялық сезімдер немесе кейде афазия ретінде сипатталатын дизартрия, үш тармақты жүйкенің невралгиясы / беттің ауыруы көздің ауыруы, көру жітілігінің төмендеуі, көру өрісінің бұзылуы.
Дизартрия, терең сіңір рефлекстерінің жоғалуы және Лермитт симптомы сияқты басқа да неврологиялық симптомдар жиі оксалиплатинмен

емдеумен байланысты тіркелген. Көру жүйкесі невритінің бірнеше жекелеген жағдайлары тіркелген.
Оксалиплатинді белгісіз жиілікпен тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар
Құрысулар
Оксалиплатинді белгісіз жиілікпен тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар
Ларингоспазм
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Ауырлық дәрежесі бойынша пациенттерде кездесу жиілігі (%)

Оксалиплатин әр 2 апта сайын 5-FU/FA 85 мг/м^2 біріктірілімде	Метастазданатын обырды емдеу сызбасы			Адъюванттық емдеу сызбасы		
	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже
Жүрек айну	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Іш өту	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Құсу	49,0	6	1	47,2	53	0,5
Мукозит/стоматит	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Профилактика және/немесе антиэметиктермен емдеу көрсетілген.

Ауыр іш өту және/немесе құсу әсіресе оксалиплатинді 5-FU біріктіргенде сусыздануға, ішектің салданып бітелуі, ішектің бітелуі, гипокалиемия, метаболизмдік ацидозға және бүйрек функциясының бұзылуына әкелуі мүмкін.
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар
Өте сирек (<1/10,000):
Бауырдың вена- окклюзиялық ауруы ретінде белгілі синусоидальді окклюзиялық бауыр синдромы немесе пелиоздық гепатитті, түйінді регенеративті гиперплазияны, перисинусоидальді фиброзды қоса, осы бауыр ауруымен байланысты патологиялық көріністер. Клиникалық көріністер портальді гипертензияны және/немесе трансаминазалар деңгейінің жоғарылауын қамтуы мүмкін.
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар
Өте сирек (<1/10,000):
Түтіктердің жедел некрозы, жедел интерстициялық нефрит және бүйректің жедел жеткіліксіздігі.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
http://www.ndda.kz

Қосымша мәліметтер
Дәрілік препарат құрамы
1 құтының ішінде
белсенді зат - оксалиплатин 50.0 мг,
қосымша заттар - инъекцияға арналған су.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы
Мөлдір, түссіз ерітінді

Шығарылу түрі және қаптамасы
10 мл концентраттан көк түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпағымен және алюминий қалпақшаның көмегімен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыларға құйылған.
1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау мерзімі
2 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.
Сақтау шарттары
Жарықтан қорғалған жерде 25 ^{0}С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Сұйылтылған ерітіндіні 2 ^{0}С-ден 8 ^{0}С-ге дейінгі температурада 48 сағат бойы, 25 ^{0}С-ден аспайтын температурада 24 сағат бойы сақтауға болады.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек! Мұздатып қатыруға болмайды!

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы
Тек стационарда қолдануға арналған

Өндіруші туралы мәліметтер
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан,
Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., 1147, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан,
Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., 1147, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан,
Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru