

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Флатиплат

Регистрационный номер: ЛП-004847 от 11.05.2018

Торговое наименование препарата: Флатиплат

Международное непатентованное наименование: оксалиплатин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл концентрата содержит:

действующее вещество: оксалиплатин 2,0 мг

вспомогательное вещество: вода для инъекций до 1 мл

Описание:

Прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01XA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к новому классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном. Оксалиплатин проявляет широкий спектр цитотоксического действия. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдается синергидное цитотоксическое действие.

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

Метастатический колоректальный рак (комбинация оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолином и бевацизумабом)

Эффективность оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолином (FOLFOX) и бевацизумабом при метастатическом колоректальном раке была оценена в двух клинических исследованиях, в качестве химиотерапии первой линии (исследование TREE) и химиотерапии второй линии (исследование ECOG).

Фармакокинетика

In vivo оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме крови к концу 2 ч после введения в дозе 85 мг/м², при этом 15% введенной платины находится в крови, а остальные 85% быстро распределяются по тканям или выводятся почками. Платина связывается с альбумином плазмы и выводится в основном через почки в течение первых 48 часов.

К 5 дню около 54% всей дозы обнаруживается в моче и менее 3% - в кале.

Выведение оксалиплатина у пациентов с нарушениями функции почек различной степени тяжести

Выведение оксалиплатина достоверно коррелирует с клиренсом креатинина (КК). Общий плазменный клиренс ультрафильтрующейся платины уменьшается при КК 50-80 мл/мин на 34%, при КК 30-49 мл/мин - на 57%, а при КК менее 30 мл/мин на 79% по сравнению с таковым при КК более 80 мл/мин. При снижении функции почек также снижаются почечный клиренс ультрафильтрующейся платины и выведение платины почками.

Показания к применению

- Адьювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли в комбинации с фторурацилом/ кальция фолином.
- Метастатический колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/ кальция фолином).
- Метастатический колоректальный рак (в качестве терапии первой линии в комбинации с фторурацилом/кальция фолином и бевацизумабом).
- Рак яичников (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к оксалиплатину и другим компонентам препарата, а также другим производным платины.
- Миелосупрессия (число нейтрофилов <2000/мкл и/или тромбоцитов < 100000/мкл) до начала первого курса лечения.
- Периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (требуется мониторинг функции почек и коррекция режима дозирования, см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

- У пациентов, в анамнезе которых отмечалось удлинение интервала QT, или у пациентов с располагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT; при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомagneмия) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- При одновременном применении с препаратами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время отсутствует информация по безопасности применения оксалиплатина у беременных женщин. На основании результатов доклинических исследований, предполагается, что препарат оксалиплатин при его применении в терапевтических дозах у человека будет приводить к гибели плода и/или оказывать тератогенное действие, и поэтому при беременности применение препарата оксалиплатин противопоказано. Эффективные методы контрацепции должны применяться во время лечения и после окончания лечения в течение 4 месяцев для женщин и 6 месяцев для мужчин.

Период грудного вскармливания

Выделение оксалиплатина в грудное молоко не изучалось. Во время лечения препаратом оксалиплатин следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Оксалиплатин применяется только у взрослых.

Режим дозирования

Адьювантная терапия рака ободочной кишки: внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в течение 12 циклов (6 мес).

Лечение метастатического колоректального рака. Внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом или фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом (до прогрессирования заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

Метастатический колоректальный рак: внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом и бевацизумабом (до прогрессирования заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

Режимы дозирования фторурацила, кальция фолината и бевацизумаба при их комбинации с оксалиплатином см. в инструкциях по применению этих препаратов.

При применении данной комбинации инфузия оксалиплатина всегда должна проводиться после введения бевацизумаба, но предшествовать введению фторурацила.

Лечение рака яичников: внутривенно по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Режимы дозирования фторурацила, кальция фолината при их комбинации с оксалиплатином см. в инструкциях по применению этих препаратов.

Способ применения

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

Внутривенная инфузия препарата проводится через инфузионную систему в периферические вены или через катетер одновременно с внутривенной инфузией кальция фолината в 5% растворе декстрозы в течение 2-6 ч с помощью Y-образной системы для внутривенного введения, подсоединенной непосредственно перед местом введения. Эти два препарата нельзя смешивать в одной инфузионной емкости. Кальция фолинат не должен содержать в своем составе трометамол в качестве вспомогательного вещества и должен разводиться только 5% раствором декстрозы и никогда не должен разводиться щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами. Раствор оксалиплатина не следует смешивать в одной и той же инфузионной емкости с другими препаратами. В случае экстравазации (попадания инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) введение его должно быть немедленно прекращено и начато обычное местное симптоматическое лечение. При применении оксалиплатина не требуется гипергидратации. Повторные введения оксалиплатина производят только при количестве нейтрофилов >1500 /мкл и тромбоцитов >75000/мкл.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости препарата. В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <75000/мкл) после цикла химиотерапии или до начала лечения (до первого цикла лечения) следующий цикл или первый цикл откладывают до восстановления количества форменных элементов крови до приемлемых значений (до количества нейтрофилов ≥1500/мкл и/или тромбоцитов ≥75000/мкл). До начала лечения и перед каждым

следующим циклом должен проводиться общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.

При развитии тяжелой /угрожающей диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов <1000/мкл), фебрильной нейтропении, тромбоцитопении (лихорадка неизвестного генеза без клинически или микробиологически подтвержденной инфекции; определяется как сочетание нейтропении [абсолютное число лейкоцитов <1000/мкл] с однократным повышением температуры тела >38.3 °С или устойчивым повышением температуры тела >38 °С в течение более чем 1 часа), тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов <50000/мкл) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей и доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена на 25% в дополнение к каждому требуемому в этом случае снижению дозы фторурацила.

В случае возникновения неврологических симптомов (парестезии, дизестезии - проявлений периферической сенсорной нейропатии) рекомендуются следующие изменения режима дозирования, исходя из их продолжительности и выраженности:

-при неврологических симптомах, наблюдающихся у пациента в течение более чем 7 дней, или при сохранении до следующего цикла лечения парестезии без функциональных нарушений, последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25%;

- при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, введение оксалиплатина должно быть прекращено;

- при уменьшении выраженности неврологических симптомов после отмены оксалиплатина можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкой и средней степенью нарушения функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м². У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м².

Пациенты с нарушениями функции печени

Изменения дозы у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Пациенты пожилого возраста

Профиль безопасности оксалиплатина при комбинации с фторурацилом у пациентов старше 65 лет аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет. Коррекции режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Инструкция по приготовлению раствора препарата

При приготовлении и при введении препарата оксалиплатин нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.

Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители. Не разводить 0,9% раствором натрия хлорида и не смешивать с другими щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Для приготовления инфузионного раствора концентрат препарата оксалиплатин разводят в 250-500 мл 5% раствора декстрозы для получения концентрации не менее 0,2 мг/мл. Раствор для инфузий рекомендуется ввести сразу после приготовления. Если раствор не был введен сразу же после приготовления, его можно хранить в течение 24 ч при температуре от +2 до +8 °С, за исключением случаев, когда разведение препарата проводилось в контролируемых валидированных асептических условиях (в этих случаях хранение раствора при температуре от +2 до +8 °С не должно превышать 48 ч).

Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению. Вводить пациенту можно только прозрачный раствор. Препарат нельзя вводить неразбавленным.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолиатом

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто

-повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение массы тела.

Часто

-гиперкреатининемия, снижение массы тела.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто

- инфекции.

Часто

- инфекции верхних дыхательных путей, нейтропенический сепсис (включая летальные исходы).

Нечасто

- сепсис (включая летальные исходы).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто

- анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения.

Частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении препаратом оксалиплатин (85 мг/м² каждые 2 недели) в комбинации с фторурацил +/- кальция фолиат по сравнению с монотерапией препаратом оксалиплатин в дозе 130 мг/м² каждые 3 недели, например, частота анемии (80% по сравнению с 60%), частота нейтропении (70% по сравнению с 15%), частота тромбоцитопении (80% по сравнению с 40%).

- тяжелая анемия (гемоглобин <8 г/дл) или тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов <50000/мкл) возникали с одинаковой частотой (<5% пациентов, когда препарат оксалиплатин применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом).

- тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов <1000/мкл) возникала с большей частотой при применении препарата оксалиплатин в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией препаратом оксалиплатин (40% по сравнению с <3% пациентов).

Часто

- фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень).

Редко

- иммунно-аллергические гемолитическая анемия и тромбоцитопения.

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, включая летальные исходы (см.раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Очень часто

- тошнота, рвота, диарея, запор. С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника, нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата оксалиплатин и фторурацила.

-стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек).

-боли в животе.

Часто

- диспепсия.

-гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

- желудочно-кишечное кровотечение.

- кровотечение из прямой кишки.

Редко

- колит, включая псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*.

- панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко

- синдром печеночной синусоидальной обструкции, также известный под названием веноокклюзионной болезни печени или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут быть портальная гипертензия и/или повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто

- острые нейросенсорные проявления. Эти симптомы обычно возникают в конце 2-часовой инфузии препарата оксалиплатин или в течение нескольких часов после введения препарата и самостоятельно уменьшаются в течение нескольких следующих часов или дней и часто вновь возникают в последующих циклах. Они могут возникать или усиливаться под воздействием низких температур или холодных предметов. Обычно они выражаются в проявлении преходящей парестезии, дизестезии или гипестезии.

-острый синдром гортанно-глоточной дизестезии возникает у 1-2 % пациентов и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки/ощущения удушья без каких-либо объективных признаков дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии), или же ларингоспазма или бронхоспазма (без стридора или свистящего дыхания).

-другие, иногда встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, как ассоциирующиеся с вышеперечисленными нежелательными явлениями, так и встречающиеся изолированно: птоз, диплопия (двоение в глазах), афония, дисфония, охриплость голоса, иногда описываемые как паралич голосовых связок; нарушение чувствительности языка или дизартрия, иногда описываемая как афазия; невралгия тройничного нерва, лицевые боли, боли в глазах, снижение остроты зрения, сужение полей зрения. Кроме этого, наблюдались следующие симптомы: спазм жевательных мышц, мышечные спазмы,

непроизвольные мышечные сокращения, мышечные подергивания, миоклонус; нарушение координации, нарушение походки, атаксия, нарушения равновесия; чувство сдавления / ощущение давления / дискомфорт / боль в глотке или грудной клетке.

-дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная нейропатия.

-лимитирующей токсичностью препарата оксалиплатин является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/ или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85% - 95% пациентов).

-длительность этих симптомов (выраженность которых обычно уменьшается между циклами лечения) возрастает с увеличением количества проведенных циклов терапии. Возникновение болей или функциональных нарушений, а также их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. раздел "Способ применения и дозы, рекомендации о коррекции режима дозирования оксалиплатина"). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы приблизительно 800 мг/м² (например, 10 циклов) составляет <15%. В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения.

-дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений).

- головная боль.

Часто

- головокружение.

- менингизм.

Редко

- дизартрия.

- исчезновение глубоких сухожильных рефлексов.

- симптом Лермитта.

-синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел "Особые указания").

Нарушения психики

Часто

- депрессия.

- бессонница.

Нечасто

- нервозность

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто

- боль в спине. В случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, так как имелись редкие сообщения о его развитии.

Часто

- артралгия.

- боль в костях.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто

- одышка.

- кашель.

Часто

- икота.

- легочная эмболия.

Редко

- острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом; легочный фиброз (см. раздел "Особые указания").

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто

- носовое кровотечение.

Часто

- "приливы".

- тромбоз глубоких вен.

- тромбоемболия.

- повышение артериального давления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто

- гематурия.

- дизурия.

Очень редко

- острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи, подкожных тканей

Очень часто

- поражения кожи.

Часто

- алопеция (менее чем у 5% пациентов при монотерапии).

- эритематозная сыпь.

- ладонно-подошвенная эритродизестезия.

- повышенная потливость.

- изменения со стороны ногтей.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко

- преходящее снижение остроты зрения; сужение полей зрения, неврит зрительного нерва.

- преходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто

- ототоксичность.

Редко

- глухота.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень часто

- аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности, крапивница), конъюнктивит, ринит.

Часто

- анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления, ощущение болей в области грудной клетки и анафилактический шок.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто

- повышенная утомляемость;

- лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекций (с фебрильной нейтропенией или без нее) или, возможно, вследствие иммунологических механизмов;

- астения;

- реакции в месте введения. Сообщалось о развитии реакций в месте введения, включая боль, гиперемию, отек и тромбоз. Экстравазация (попадание инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) может приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть резко выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз, особенно, когда препарат оксалиплатин вводится через периферическую вену.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто

- анорексия, гипергликемия, гипернатриемия.

Часто

- гипокальциемия.

Постмаркетинговый опыт

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частота неизвестна

- септический шок (включая летальные исходы).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна

- гемолитико-уремический синдром.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна

- судороги.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна

- удлинение интервала QT, которое может привести к развитию тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт", возможно с летальным исходом.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна

- ларингоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота неизвестна

- ишемия кишечника (включая летальные исходы) (см. раздел "Особые указания").

- язва двенадцатиперстной кишки и ее потенциальные осложнения, такие как язвенное кровотечение и перфорация язвы (включая летальные исходы) (см. раздел "Особые указания").

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна

- рабдомиолиз (включая летальные исходы) (см. раздел "Особые указания").

Комбинированная терапия оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолилатом (FOLFOX) и бевацизумабом

Безопасность применения оксалиплатина с фторурацилом/кальция фолилатом (FOLFOX) и бевацизумабом в качестве терапии первой линии была оценена у 71 пациента с метастатическим колоректальным раком (исследование TREE). В дополнение к нежелательным реакциям, ожидаемым в результате применения режима FOLFOX, нежелательные реакции при комбинации FOLFOX с бевацизумабом включали кровотечения, протеинурию, ухудшение заживления ран, желудочно-кишечные перфорации, артериальную гипертензию. Для более подробной информации, касающейся безопасности применения бевацизумаба, см. соответствующую инструкцию по применению этого препарата.

Передозировка

Симптомы

В случае передозировки можно ожидать более выраженного проявления побочных эффектов.

Лечение

Антидот к оксалиплатину неизвестен. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, строгий контроль гематологических показателей. Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови *in vitro* при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроатом натрия не наблюдалось.

При взаимодействии с алюминием возможно образование осадка и снижение активности оксалиплатина.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (из-за риска развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»). В случае комбинации с такими лекарственными средствами необходимо тщательно контролировать интервал QT при проведении ЭКГ (см. раздел «Особые указания»).

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении оксалиплатина совместно с другими лекарственными средствами, которые могут вызвать развитие рабдомиолиза (из-за повышенного риска развития рабдомиолиза, см. раздел «Особые указания»).

Препарат Оксалиплатин фармацевтически несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими солевыми (щелочными) растворами или растворами, содержащими хлориды.

У пациентов, получающих оксалиплатин в дозе 85 мг/м² непосредственно перед введением фторурацила, не наблюдалось изменений в концентрациях фторурацила в крови.

Особые указания

- Препарат оксалиплатин должен применяться только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

- Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата оксалиплатина следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек и печени. В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности применения препарата у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек, рекомендовано перед применением препарата тщательно соотнести риск и пользу. Необходимо строго контролировать функцию почек, и первоначальная доза оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек должна составлять 65 мг/м².

- При применении препарата оксалиплатин аллергические реакции могут возникать во время любого цикла. В случае развития подобных анафилактических реакций на препарат оксалиплатин, его инфузия должна быть немедленно прекращена и следует сразу же начать соответствующую симптоматическую терапию. В этом случае повторное введение препарата оксалиплатин противопоказано.

- Перед каждым введением и периодически после введения оксалиплатина следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности (периферической сенсорной нейропатии), особенно, если препарат комбинируется с другими лекарственными препаратами, обладающими нейротоксичностью.

- Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина при нейротоксичности, гематологических и желудочно-кишечных проявлениях токсичности приведены в разделе «Способ применения и дозы».

- Пациентов следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локальные умеренные парестезии с функциональными

нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания лечения по схеме адьювантного применения препарата.

- Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия, следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение 6 часов. Для предотвращения развития дизестезии пациенту рекомендуется избегать переохлаждения, а также приема слишком холодной пищи и напитков во время введения и в течение нескольких часов после введения препарата оксалиплатин.

- При появлении не поддающихся другому объяснению симптомов со стороны дыхательной системы (сухой кашель, одышка, хрипы или выявление инфильтрации легких при рентгенологическом исследовании), лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения с помощью дополнительных исследований наличия интерстициального поражения легких.

- Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой, может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных средств. С тяжелой диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, обструкции тонкого кишечника и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата оксалиплатин и фторурацила.

- Пациенты должны быть подробно проинформированы о возможности развития диареи/рвоты и нейтропении после применения оксалиплатина в комбинации с фторурацилом с рекомендацией при их появлении немедленно обратиться к своему лечащему врачу для срочного получения необходимого лечения по поводу развития указанных симптомов.

- При применении препарата оксалиплатин сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, включая летальные исходы. В случае развития ишемии кишечника следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

- Если оксалиплатин комбинируется с фторурацилом (с кальция фолинатом или без него), при развитии токсичности, связанной с фторурацилом, следует применять обычную в этих случаях коррекцию дозы фторурацила (см. инструкцию по применению фторурацила).

- Признаками и симптомами синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии могут быть головная боль, нарушение умственных способностей, судороги, нарушения зрения (от расплывчатости изображения до слепоты), сочетающиеся или нет с повышением артериального давления (см. раздел «Побочное действие»). Диагноз синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

- При применении оксалиплатина сообщалось о случаях развития ишемии кишечника, включая летальные исходы, сепсисе, нейтропеническом сепсисе, септическом шоке, развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, язвы двенадцатиперстной кишки и ее потенциальных осложнений (язвенное кровотечение, перфорация язвы). Применение препарата следует прекратить в случае развития любого из перечисленных состояний и провести соответствующие лечебные мероприятия.

- При применении препарата оксалиплатин сообщалось о случаях развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, включая летальные исходы. При развитии данного состояния следует прекратить применение оксалиплатина и провести соответствующие лечебные мероприятия.

- Гемолитико-уремический синдром является жизнеугрожающим побочным эффектом. Применение оксалиплатина должно быть прекращено при появлении первых симптомов микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и может потребовать применение диализа.

- В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени или развития портальной гипертензии, не являющихся с очевидностью следствием наличия метастазов в печени, следует обследовать пациента на предмет очень редко встречающегося поражения печеночных сосудов, вызываемого оксалиплатином.

- При применении оксалиплатина возможно развитие удлинения интервала QT (см. раздел «Побочное действие»), которое может привести к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт", возможно с летальным исходом. 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 гипомagneмия) препарат оксалиплатин следует применять с осторожностью. При развитии удлинения интервала QT лечение оксалиплатином следует прекратить.

- При применении оксалиплатина отмечалось развитие рабдомиолиза, включая летальные исходы. 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 (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- При применении оксалиплатина возможно развитие язвы двенадцатиперстной кишки и ее потенциальных осложнений, таких как язвенное кровотечение и перфорация язвы, которые могут быть летальными. В случае развития язвы двенадцатиперстной кишки лечение препаратом оксалиплатин необходимо прекратить и должны быть проведены соответствующие лечебные мероприятия.

- Препарат оксалиплатин нельзя вводить внутривенно, так как при введении может развиться кровотечение в брюшную полость.

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

- Женщинам и мужчинам во время лечения оксалиплатином и после окончания лечения в течение 4 месяцев для женщин и 6 месяцев для мужчин следует использовать надежные методы контрацепции.

- При обращении с оксалиплатином должны соблюдаться все обычные рекомендации по обращению с цитотоксическими препаратами. При попадании оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно и тщательно промыть водой.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Нарушения зрения, в особенности преходящая потеря зрения (обратимая после отмены терапии) могут представлять опасность для пациентов при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/мл

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 25 или 50 мл в стеклянные флаконы типа I (USP/EP) вместимостью соответственно 25 мл или 50 мл, герметично укупоренные бромбутиловыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 2, 3, 5, 10, 20, 30, 50 или 60 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н,

Тел. +7 (812) 240-45-15

Адрес производственной площадки:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел: 8-800-100-1550, www.pharmasyntez.com