ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОКСАЛІПЛАТИН „ЕБЕВЕ”

(OXALIPLATIN „EBEWE”)

Склад:

діюча речовина: оксаліплатин;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 5 мг оксаліплатину;

*допоміжні речовини:*вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ L01X A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антинеопластичний агент оксаліплатин (цис-[оксалато(транс-1-1,2-діаміноциклогексан) платина]) належить до нового класу сполук платини, в яких атом платини утворює комплекс із 1,2-діаміноциклогексаном (ДАЦГ) і оксалатною групою. Оксаліплатин є енантіомером.

Оксаліплатин чинить цитотоксичну дію in vitro і протипухлинну дію in vivo щодо широкого спектра тест-систем, зокрема моделей колоректального раку людини. Була продемонстрована активність оксаліплатину in vitro та in vivo щодо різних моделей раку, резистентних до цисплатину.

При комбінованому застосуванні оксаліплатину і 5-фторурацилу in vitro та in vivo спостерігається синергічний цитотоксичний ефект.

Механізм дії оксаліплатину остаточно не з’ясований, однак дослідження показали, що водні деривати, які утворюються при біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК і

спричинюють формування міжниткових і внутрішньониткових зшивок у ДНК, внаслідок чого порушується синтез ДНК і спостерігаються цитотоксичний і протипухлинний ефекти.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика окремих активних метаболітів не досліджувалася. Фармакокінетичні показники (ФКП) для ультрафільтрованої платини (суміші всіх незв'язаних, активних і неактивних сполук платини) після двогодинних інфузій оксаліплатину в дозі 130 мг/м^2 поверхні тіла кожні 3 тижні (1–5 курсів) або в дозі 85 мг/м^2 поверхні тіла кожні 2 тижні (1–3 курси) наведені у таблиці нижче.

Доза	C_{max} (мкг/мл)	$ФКП_{0-48}$ (мкг год/мл)	ФКП (мкг год/мл)	t ½ α (год)	t ½ ß (год)	t ½ γ (год)	V_{ss} (л)	CL (л/год)
85 мг/м^2								
Середні показники	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Стандартне відхилення	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 мг/м^2								
Середні показники	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Стандартне відхилення	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

У кінці двогодинної інфузії 15 % введеної платини перебуває в системному кровообігу, а 85 % швидко розподіляється у тканинах або виводиться із сечею. Внаслідок необоротного зв'язування з еритроцитами і альбуміном плазми періоди напіввиведення платини в цих сполуках близькі до часу природного оновлення еритроцитів і альбуміну плазми крові. При введенні оксаліплатину кожні 2 тижні у дозі 85 мг/м^2 поверхні тіла або кожні 3 тижні у дозі 130 мг/м^2 поверхні тіла кумуляції платини в ультрафільтраті плазми крові не спостерігається, а рівноважний стан досягається вже після першого курсу терапії. Інтер- та інтрасуб'єктна варіабельність фармакокінетичних показників загалом невелика.

Біотрансформація *in vitro* вважається результатом безферментної деградації. Немає ознак цитохром Р450 опосередкованого метаболізму діаміноциклогексанового кільця.

В організмі людини оксаліплатин інтенсивно біотрансформується. Після закінчення двогодинної інфузії препарату незмінений оксаліплатин вже не виявляється в ультрафільтраті плазми крові. В системному кровообігу були ідентифіковані декілька цитотоксичних продуктів біотрансформації оксаліплатину, зокрема монохлор-, дихлор- і діакво-ДАЦГ сполуки платини. Пізніше також виявляються неактивні кон'югати платини. Платина екскретується переважно із сечею (за 5 діб 54 % дози виводиться із сечею і < 3 % – з фекаліями). Більшість платини виводиться протягом 48 годин після введення препарату. У хворих з порушеннями функції нирок кліренс платини значно нижчий, ніж у пацієнтів без таких порушень (9,95 ± 1,91 л/год

порівняно з 17,6 ± 2,18 л/год). Окрім того, у них статистично значимо нижчий об’єм розподілу (241 ± 36,1 л порівняно з 330 ± 40,9 л). Кліренс платини у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок не досліджувався.

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосовується в комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та фоліновою кислотою для:

· ад’ювантної терапії колоректального раку III стадії (стадія С за класифікацією Дьюка), після повної резекції первинної пухлини;

· лікування метастатичного колоректального раку.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до оксаліплатину в анамнезі або до допоміжних речовин.

· Пригнічення функції кісткового мозку до початку першого курсу терапії (кількість нейтрофілів < 2×10^9/л та/або кількість тромбоцитів < 100×10^9/л).

· Період годування груддю.

· Периферична сенсорна нейропатія з функціональними порушеннями до початку першого курсу терапії.

· Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Особливі заходи безпеки

Інструкції персоналу

Враховуючи токсичність оксаліплатину, рекомендуються нижченаведені запобіжні заходи:

· Персонал повинен мати відповідну кваліфікацію і бути поінформованим щодо техніки роботи з препаратом.

· При маніпуляціях з препаратом слід додержуватися правил роботи з цитостатиками.

· Вагітні медичні працівники не повинні працювати з препаратом.

· При роботі з препаратом персонал повинен користуватися захисним одягом: халатами, шапочками, масками, окулярами і одноразовими рукавичками.

· Для маніпуляцій з препаратом необхідно виділити спеціальне місце, де заборонено курити, їсти та пити. Робочі поверхні повинні бути закриті одноразовими аркушами абсорбуючого паперу із захисним плівковим покриттям зі зворотного боку.

· Залишки препарату, всі речі та матеріали, які використовувалися при розчиненні, розведенні і введенні розчинів оксаліплатину, а також при прибиранні (включаючи рукавички), повинні складатися у спеціальні контейнери або мішки для токсичних відходів і знищуватися відповідно зі стандартною лікарняною процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин згідно з діючими нормативними актами щодо знищення небезпечних відходів.

· Необхідно з обережністю прибирати блювоту та екскрети пацієнтів.

· При випадковому потраплянні концентрату або розчинів оксаліплатину на шкіру або слизові оболонки їх слід негайно промити великою кількістю води.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одноразове введення оксаліплатину в дозі 85 мг/м^2 поверхні тіла безпосередньо перед введенням 5-фторурацилу не впливає на експозицію 5-фторурацилу.

Дослідження in vitro не виявили значного витіснення оксаліплатину, зв'язаного з білками плазми крові, при комбінованому застосуванні з такими препаратами, як еритроміцин, саліцилати, гранісетрон, паклітаксел і натрію вальпроат.

Особливу обережність слід виявляти, якщо пацієнт отримує оксаліплатин разом з іншими лікарськими засобами, які впливають на подовження інтервалу QT. У випадку супутнього застосування таких лікарських засобів, слід уважно спостерігати за інтервалом QT (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування лікарських засобів, пов'язаних з рабдоміолізом, одночасно із застосуванням оксаліплатину має проводитися з особливою обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам, які отримують оксаліплатин, слід уникати вакцинації живими або живими ослабленими вакцинами (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Лікування оксаліплатином повинно здійснюватися лише в спеціалізованих онкологічних відділеннях під наглядом досвідчених лікарів-онкологів.

Порушення функції нирок

Враховуючи обмежену інформацію щодо лікування оксаліплатином хворих з порушеннями функції нирок середньої тяжкості, призначати препарат в таких випадках можна лише після ретельного зважування користі і ризику. При лікуванні оксаліплатином хворих з дисфункцією нирок необхідний регулярний контроль функції нирок і коригування доз залежно від токсичних ефектів.

Реакції підвищеної чутливості

Пацієнти з алергічними реакціями на сполуки платини в анамнезі повинні перебувати під пильним наглядом. У разі анафілактичної/анафілактоїдної реакції на оксаліплатин інфузію препарату слід негайно припинити і призначити відповідне симптоматичне лікування. Повторне призначення оксаліплатину в таких випадках протипоказане. Надходили

повідомлення про випадки перехресних реакцій з усіма сполуками платини, які іноді завершувалися летально.

У разі екстравазації препарату інфузію слід негайно припинити та призначити звичайне місцеве симптоматичне лікування.

Неврологічні симптоми

Слід ретельно контролювати прояви неврологічної токсичності оксаліплатину, особливо у разі застосування в комбінації з лікарськими засобами, що характеризуються специфічною неврологічною токсичністю. Перед початком кожного введення, а потім періодично після введення необхідно проводити неврологічне обстеження хворого.

Якщо під час або протягом декількох годин після двогодинної інфузії оксаліплатину в пацієнта розвивається ларинго-фарингальна дизестезія, наступне введення препарату слід проводити не раніше ніж через 6 годин. Щоб запобігти виникненню такої дизестезії, потрібно проінформувати пацієнта стосовно необхідності уникати холоду та ковтання свіжої/холодної їжі та/або напоїв протягом декількох годин після застосування препарату.

Периферична нейропатія

При появі симптомів нейротоксичної дії (парестезія, дизестезія) наступні дози оксаліплатину необхідно знижувати залежно від тривалості і тяжкості симптомів:

· Якщо симптоми спостерігаються більше 7 днів і турбують пацієнта, наступну дозу оксаліплатину знижують з 85 до 65 мг/м^2 поверхні тіла (при лікуванні метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/м^2 поверхні тіла (при ад'ювантній терапії раку товстого кишечнику).

· Якщо парестезія без функціональних порушень спостерігається до початку наступного курсу терапії, наступну дозу оксаліплатину знижують з 85 мг/м^2 до 65 мг/м^2 поверхні тіла (при лікуванні метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/м^2 поверхні тіла (при ад'ювантній терапії раку товстого кишечнику).

· Якщо парестезія з функціональними порушеннями спостерігається до початку наступного курсу терапії, оксаліплатин необхідно відмінити.

· У разі зникнення симптомів нейротоксичної дії після відміни препарату можна розглянути доцільність відновлення терапії.

Пацієнтів необхідно інформувати про те, що симптоми периферичної сенсорної нейропатії можуть зберігатися після закінчення лікування оксаліплатином (локалізовані парестезії середньої тяжкості або парестезії, які заважають функціональній діяльності, можуть проявлятися до трьох років після закінчення ад'ювантної терапії оксаліплатином).

Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ)

Випадки виникнення синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ, також відомого як СОЗЕ – синдром оборотної задньої енцефалопатії) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у складі комбінованої хіміотерапії. СОЗЛ є рідкісним оборотним неврологічним захворюванням, що швидко розвивається та може супроводжуватися судомами, артеріальною гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими зоровими та неврологічними розладами (див. розділ «Побічні реакції»). Діагноз СОЗЛ

підтверджується за допомогою методів візуалізації головного мозку, бажано МРТ (магнітно-резонансної томографії).

Нудота, блювання, діарея, дегідратація та гематологічні зміни

Профілактичне та/або терапевтичне застосування антиеметиків може допомогти послабити шлунково-кишкові токсичні ефекти (нудоту і блювання). Тяжка діарея/блювання можуть спричинити дегідратацію, паралітичну непрохідність кишечнику, обструкцію шлунково-кишкового тракту, гіпокаліємію, метаболічний ацидоз і порушення функції нирок, особливо при комбінованому застосуванні оксаліплатину і 5-фторурацилу.

Від пацієнтів, які отримували лікування оксаліплатином, надходили повідомлення про випадки ішемії кишечника, які іноді завершувалися летально. У випадку розвитку ішемії кишечника лікування слід припинити та вжити належних заходів (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі гематологічних токсичних ефектів (кількість нейтрофілів < 1,5 × 10^9/л та/або кількість тромбоцитів < 50 × 10^9/л) наступний курс терапії оксаліплатином відстрочують до відновлення гематологічних показників. До початку лікування і перед кожним курсом терапії необхідно проводити повний аналіз крові з диференціацією лейкоцитів.

Якщо у пацієнта розвивається запалення слизових оболонок/стоматит з нейтропенією або без неї, наступний курс лікування відстрочується до зменшення тяжкості запалення слизових оболонок/стоматиту до ступеня 1 або нижче та/або збільшення кількості нейтрофілів до 1,5 × 10^9/л.

Окрім ефектів, що відзначаються на фоні проведення одночасної хіміотерапії, можуть додатково спостерігатися мієлосупресивні ефекти. Пацієнти з тяжкою та стійкою мієлосупресією знаходяться в групі високого ризику розвитку інфекційних ускладнень. Сепсис, нейтропенічний сепсис та септичний шок спостерігалися у пацієнтів, які приймали оксаліплатин, включаючи летальні випадки (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні цих симптомів застосування оксаліплатину слід припинити.

Пацієнти повинні бути поінформовані про ризик виникнення діареї/блювання, запалення слизових оболонок/стоматиту та нейтропенії і про необхідність негайно звертатися до лікаря при появі відповідних симптомів.

Якщо оксаліплатин застосовується у поєднанні з 5-фторурацилом (з фоліновою кислотою або без неї), дози 5-фторурацилу коригують залежно від токсичних ефектів за звичайною схемою.

У разі діареї IV ступеня, нейтропенії III–IV ступеня (кількість нейтрофілів < 1,0 × 10^9/л), фебрильній нейтропенії (лихоманка невідомого походження без клінічно чи мікробіологічно підтвердженої інфекції, абсолютна кількість нейтрофілів < 1,0 × 10^9/л, одноразове підвищення температури до > 38,3 С або постійна температура на рівні > 38 С протягом більше ніж однієї години) або тромбоцитопенії III–IV ступеня (кількість тромбоцитів < 50 × 10^9/л) дози оксаліплатину знижують з 85 мг/$м^2$ до 65 мг/$м^2$ поверхні тіла (при лікуванні метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/$м^2$ поверхні тіла (при ад’ювантній терапії раку товстого кишечнику), а також знижують дози 5-фторурацилу.

Легеневі прояви

У разі нез’ясованих симптомів з боку дихальної системи (таких як непродуктивний кашель, задишка, крепітація або інфільтрати на рентгенограмі легенів) оксаліплатин необхідно

відмінити до проведення пульмонологічного обстеження з метою виключення інтерстиціальної хвороби легенів або фіброзу легенів.

Імуносупресивний вплив/підвищена схильність до інфекцій: введення живих або послаблених вакцин пацієнтам, імунна система яких порушена введенням хіміотерапевтичних препаратів, у тому числі оксаліплатину, може призвести до розвитку серйозних або смертельних інфекційних захворювань. У період проведення терапії із застосуванням оксаліплатину щеплення із введенням живих вакцин проводити не слід. Можливе введення мертвих або інактивованих вакцин, однак реакція на такі вакцини може бути слабшою.

Порушення з боку системи крові

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) є небезпечною для життя побічною реакцією (частота розвитку невідома). Застосування оксаліплатину слід припинити при появі перших ознак мікроангіопатичної гемолітичної анемії, а також при раптовому падінні рівня гемоглобіну з супутньою тромбоцитопенією, підвищеним рівнем білірубіну, креатиніну, азоту сечовини крові та лактатдегідрогенази у сироватці крові. Ниркова недостатність може зберігатися і після припинення застосування препарату, у цьому випадку слід провести гемодіаліз.

У пацієнтів, які отримували лікування оксаліплатином, повідомлялося про випадки дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ), включаючи летальні випадки. У випадку діагнозу ДВЗ лікування слід припинити і призначити належне лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Особливу увагу слід приділити пацієнтам з порушеннями, пов’язаними з ДВЗ, такими як інфекції, сепсис, тощо.

Подовження інтервалу QT

Подовження інтервалу QT може підвищувати ризик шлуночкової аритмії, включаючи піруетну тахікардію, в тому числі з летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). За інтервалом QT слід уважно спостерігати постійно до та після застосування оксаліплатину. Особливу увагу слід звернути на пацієнтів з подовженням інтервалу QT в анамнезі та на пацієнтів зі схильністю до подовження інтервалу QT, пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що можуть сприяти подовженню інтервалу QT, а також на пацієнтів з порушеннями електролітного обміну, такими як гіпокаліємія, гіпокальціємія чи гіпомагніємія. У випадку подовження інтервалу QT лікування оксаліплатином слід припинити (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Рабдоміоліз

У пацієнтів, які отримували лікування оксаліплатином, повідомлялося про випадки рабдоміолізу, включаючи летальні випадки. У випадку болю та набряку м’язів, які супроводжуються слабкістю, лихоманкою або темною сечею, лікування оксаліплатином слід припинити. Після підтвердження діагнозу рабдоміоліз слід вжити належних заходів. Застосування лікарських засобів, пов’язаних з рабдоміолізом, одночасно із застосуванням оксаліплатину має проводитися з особливою обережністю (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Виразка шлунка/шлунково-кишкова кровотеча та перфорація

Оксаліплатин може викликати виразку шлунку та потенційні ускладнення, такі як шлунково-кишкова кровотеча та перфорація, що може мати летальні наслідки. У випадку виразки шлунку лікування оксаліплатином слід припинити і вжити належних заходів (див. розділ «Побічні реакції»).

Печінкові прояви

У випадку порушення функції печінки за даними аналізів, або портальної гіпертензії, не зумовлених метастазами у печінці, слід зважати на можливість виникнення поодиноких випадків судинних порушень у печінці, спричинених дією препарату.

Внутрішньочеревна кровотеча може спостерігатися при введенні оксаліплатину внутрішньочеревно (спосіб застосування, не затверджений виробником).

Вагітність.

Щодо застосування вагітним див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Фертильність.

Під час доклінічних досліджень були виявлені генотоксичні ефекти оксаліплатину. Чоловікам рекомендується застосовувати протизаплідні засоби протягом усього періоду прийому оксаліплатину і, принаймні, 6 місяців після припинення терапії, а також проконсультуватися про можливість консервації сперми до початку терапії, оскільки оксаліплатин може спричиняти безпліддя, у тому числі і незворотне. Жінки повинні уникати вагітності під час прийому препарату та застосовувати надійний засіб контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Безпечність застосування оксаліплатину в період вагітності не досліджувалася. Доклінічні дані свідчать про те, що оксаліплатин в терапевтичних дозах може чинити ембріолетальну та/або тератогенну дію на плід, тому препарат не рекомендується застосовувати в період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептиви.

Фертильність. Призначення препарату можливе тільки після ретельного зважування користі і ризику, а також після інформування пацієнтки про ризик для плода і за умови її згоди. Належні протизаплідні засоби слід застосовувати в період проведення терапії і після її завершення, протягом 4 місяців жінкам та протягом 6 місяців чоловікам. Оксаліплатин може спричинити безпліддя.

Годування груддю. Екскреція оксаліплатину у жіноче молоко не вивчалася, тому в період лікування оксаліплатином годування груддю необхідно припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив оксаліплатину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не досліджувався, однак потенційні побічні ефекти (такі як запаморочення, нудота, блювання, неврологічні симптоми, порушення зору) можуть певною мірою впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, про що необхідно попереджати пацієнтів.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для лікування дорослих!

Дози для дорослих

Рекомендована доза оксаліплатину для ад'ювантної терапії становить 85 мг/м^2 площі поверхні тіла, у формі внутрішньовенної інфузії, з інтервалом 2 тижні, курсом з 12 циклів (загальна тривалість лікування – 6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину в терапії метастатичного колоректального раку становить 85 мг/м^2 площі поверхні тіла, у формі внутрішньовенної інфузії, з інтервалом 2 тижні до припинення прогресування захворювання або до появи ознак непереносимої токсичності.

Дози коригують залежно від переносимості терапії.

Оксаліплатин завжди слід вводити перед фторпіримідинами (наприклад, 5-фторурацилом).

Оксаліплатин вводять у вигляді 2- або 6-годинної внутрішньовенної інфузії, по 250 або 500 мл, розведених у 5 % (50 мг/мл) розчині глюкози, до концентрації від 0,2 до 0,7 мг/мл; концентрація 0,7 мг/мл є найбільшою для застосування в клінічній практиці при введенні оксаліплатину дозою 85 мг/м^2 площі поверхні тіла.

Оксаліплатин, як правило, застосовується в комбінованій терапії з 5-фторурацилом, який вводиться у формі тривалої інфузії. При використанні режиму введення з 2-тижневими інтервалами 5-фторурацил вводиться у формі болюсних або тривалих інфузій. При введенні оксаліплатину попередня гіпергідратація пацієнта не потрібна.

Дози для хворих з порушеннями функції нирок

Оксаліплатин забороняється застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). У разі незначних порушень функції нирок або порушень функції нирок середньої тяжкості лікування можна починати у звичайних рекомендованих дозах і коригувати їх залежно від вираженості токсичних ефектів (див. «Особливості застосування»).

Дози для хворих з порушеннями функції печінки

Дія оксаліплатину на хворих з тяжкими порушеннями функції печінки досліджена недостатньо.

Не відзначено збільшення гострої токсичності при лікуванні оксаліплатином пацієнтів з відхиленнями результатів функціональних печінкових тестів перед початком терапії, тому в таких випадках коригувати дози зазвичай немає потреби.

Дози для літніх пацієнтів

Не відзначено збільшення частоти тяжких токсичних ефектів у пацієнтів віком від 65 років при монотерапії оксаліплатином або комбінованій терапії оксаліплатином у поєднанні з 5-фторурацилом, тому коригувати дози в таких випадках немає потреби.

Спосіб застосування

- Оксаліплатин не можна вводити за допомогою інфузійних систем, до складу яких входять

алюмінієві частини, або через голки, що містять алюміній.

• Концентрат оксаліплатину з концентрацією 5 мг/мл не можна вводити нерозведеним.

• Оксаліплатин не можна розчиняти в розчині натрію хлориду або розводити розчином натрію хлориду.

• Оксаліплатин не можна змішувати з будь-якими іншими лікарськими засобами в одному інфузійному мішку/флаконі або вводити одночасно через одну інфузійну лінію (особливо 5-фторурацил, лужні лікарські засоби, трометамол і препарати фолінової кислоти, які містять трометамол). Оксаліплатин слід завжди вводити раніше, ніж фторопіримідини, наприклад перед введенням 5-фторурацилу. Після введення оксаліплатину інфузійну систему потрібно промити, і тільки після цього вводити 5-фторурацил.

• Оксаліплатин можна вводити одночасно з фоліновою кислотою через Y-подібний трійник, розміщений безпосередньо перед місцем ін'єкції. Оксаліплатин і фолінову кислоту забороняється змішувати в одному інфузійному мішку/флаконі. Фолінова кислота повинна бути розведена 5 % розчином глюкози.

• Після введення оксаліплатину інфузійну лінію і вену промивають 5 % розчином глюкози.

Приготування розчину для інфузій

Перед застосуванням оксаліплатин підлягає розведенню. Для розведення концентрату для приготування розчину для інфузій слід використовувати лише 5 % розчин глюкози.

Потрібну кількість концентрату оксаліплатину з концентрацією 5 мг/мл розводять 250-500 мл 5 % розчину глюкози. Концентрація розчину для інфузій повинна бути не меншою за 0,2 мг/мл. Приготовлений розчин перевіряють візуально. Можна використовувати лише прозорий розчин без механічних включень.

Діти.

Безпека й ефективність лікування оксаліплатином досліджувалися лише на дорослих пацієнтах, специфічна інформація щодо лікування дітей відсутня. Лікарський засіб призначений для застосування тільки у дорослих.

Передозування.

Специфічний антидот оксаліплатину невідомий. У разі передозування можна очікувати більш тяжких побічних ефектів. Необхідний регулярний моніторинг гематологічних показників. Лікування інших проявів інтоксикації симптоматичне.

Побічні реакції.

При комбінованій терапії оксаліплатином і 5-фторурацилом/ фоліновою кислотою (5-ФУ/ФК) найчастіше відзначаються побічні ефекти з боку травного тракту (діарея, нудота,

блювання і запалення слизових оболонок), з боку системи кровотворення (нейтропенія, тромбоцитопенія) і з боку нервової системи (гостра і кумулятивна периферична сенсорна нейропатія). Загалом частота і тяжкість небажаних побічних ефектів при комбінованій терапії оксаліплатином і 5-ФУ/ФК вище, ніж при терапії лише 5-ФУ/ФК.

Побічні ефекти, наведені нижче, спостерігалися у ході клінічних досліджень та отримані в результаті постмаркетингового досвіду.

Частота побічних явищ, вказаних нижче, визначена за наступними принципами: дуже часті (≥ 1/10), часті (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (від ≥ 1/1000 до < 1/100), поодинокі (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не може бути встановлена за наявними даними).

*Інфекції та інвазії**

Дуже часті – інфекції; *часті* – риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів, нейтропенічний сепсис ; *нечасті* – сепсис .

*З боку крові і лімфатичної системи**

Дуже часті – анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфопенія; часті – фебрильна нейтропенія; *поодинокі* – гемолітична анемія, імуноалергічна тромбоцитопенія; *частота невідома* - аутоімунна панцитопенія.

*З боку імунної системи**

Дуже часті – алергія/алергічні реакції .

З боку метаболізму та харчування

Дуже часті – анорексія, гіперглікемія, гіпокаліємія, гіпернатріємія; *часті* – дегідратація, гіпокальціємія; *нечасті* – метаболічний ацидоз.

З боку психіки

Часті – депресія, безсоння; *нечасті* – нервозність.

*З боку нервової системи**

Дуже часті – периферична сенсорна нейропатія, сенсорні порушення, порушення смаку, головний біль; *часті* – запаморочення, неврит рухового нерва, менінгізм; *поодинокі* – дизартрія, синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ) і симптом Лермітта (див. розділ «Особливості застосування»); *частота невідома* – втрата глибоких сухожильних рефлексів і симптом Лермітта.

З боку органа зору

Часті – кон’юнктивіт, порушення зору; *поодинокі* – транзиторне зниження гостроти зору, порушення поля зору; тимчасова втрата зору, що проходить після припинення лікування, неврит зорового нерва.

З боку органа слуху

Нечасті – ототоксичні ефекти, глухота.

З боку судинної системи

Часті – кровотечі, гіперемія, артеріальна гіпертензія, тромбофлебіт глибоких вен, емболія легеневої артерії.

З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння

Дуже часті – диспное, кашель, носова кровотеча; *часті* – гикавка, емболія легеневої артерії; поодинокі – інтерстиціальне захворювання легень, іноді летальне; легеневий фіброз**.

*З боку шлунково-кишкового тракту**

Дуже часті – діарея, нудота, блювання, стоматит/запалення слизових оболонок, абдомінальний біль, запор; *часті* – диспепсія, гастроезофагеальний рефлюкс, гастроінтестинальна кровотеча, ректальна кровотеча; *нечасті* – парез кишечнику, обструкція кишечнику; *поодинокі* – коліт (зокрема коліт і діарея, спричинені *Clostridium difficile*), панкреатит; *частота невідома* – езофагіт.

З боку шкіри і підшкірних тканин

Дуже часті – дерматологічні реакції, алопеція; *часті* – ексфоліація шкіри (синдром лущення шкіри на долонях і стопах), еритематозні висипання, шкірні висипання, підвищена пітливість, зміна нігтів; *частота невідома* – гіперсенситивний васкуліт.

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини

Дуже часті – біль у спині; *часті* – артралгія, біль у кістках.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Часті – дизурія, гематурія, болісні та часті сечовипускання.

Загальні розлади і реакції у місці введення

Дуже часті – гарячка , втомлюваність, астенія, біль, реакції у місці ін'єкції .

Дослідження

Дуже часті – підвищення рівнів печінкових ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня білірубіну у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові, збільшення маси тіла (при ад'ювантній терапії); *часті* – підвищення рівня креатиніну, втрата маси тіла (при лікуванні метастатичного раку).

Травми, отруєння та процедурні ускладнення

Часті – падіння.

* Детально див. нижче.

** Див. розділ «Особливості застосування».

Часто спостерігається септична нейтропенія, у тому числі з летальним наслідком.

Дуже часті: алергії/ алергічні реакції, що виникали переважно під час проведення інфузії та іноді завершувалися летально. До частих алергічних реакцій належать шкірний висип (зокрема кропив'янка), кон'юнктивіт та риніт. Анафілактичні реакції, включаючи бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія, відчуття болю у грудній клітці та анафілактичний шок або анафілактоїдні реакції.

Повідомляли також про реакції гіперчутливості сповільненого типу, які виникали через кілька годин або навіть днів після інфузії.

Дуже часті: підвищення температури тіла, озноб (дрижання) як інфекційного походження (з появою фебрильної нейтропенії або без), так і, можливо, імунологічного походження.

Спостерігалися реакції у місці ін'єкції, у тому числі локалізований біль, почервоніння, набряк та тромбоз. Екстравазація також може спричинити місцевий біль і запалення, які можуть бути тяжкими та призвести до ускладнень, у тому числі й некрозу, особливо при інфузійному введенні оксаліплатину у периферичну вену (див. розділ «Особливості застосування»).

Опис окремих побічних реакцій

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи

Частота за кількістю уражених пацієнтів (%) та ступінь тяжкості

Оксаліплатин та 5- ФУ/ФК, по 85 мг/м^2, через кожні 2 тижні	Лікування метастазів			Ад'ювантна терапія		
	усіх ступенів	3 ступеня	4 ступеня	усіх ступенів	3 ступеня	4 ступеня
Анемія	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Нейтропенія	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Тромбоцитопенія	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Гарячкова нейтропенія	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Нейтропенічний сепсис	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Поодинокі:

Дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові (ДВЗ), включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

Дані постмаркетингових досліджень (частота виникнення невідома):

Гемолітичний уремічний синдром, аутоімунна панцитопенія, вторинна лейкопенія.

Інфекції та інвазії

Частота побічних реакцій серед пацієнтів (%)

Оксаліплатин та 5-ФУ/ФК 85 мг/м^2 Кожні 2 тижні	Лікування метастазів Усі ступені	Ад'ювантна терапія Усі ступені
Сепсис (включаючи сепсис та нейтропенічний сепсис)	1,5	1,7

Дані постмаркетингових досліджень (частота виникнення невідома):

Септичний шок, включаючи летальні наслідки.

Розлади з боку імунної системи.

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м^2 кожні 2 тижні	Лікування метастазів			Ад'ювантна терапія		
	Всі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4	Всі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4
Алергічні реакції/ алергії	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (частота невідома): реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Порушення з боку нервової системи

Дозолімітуючим фактором при лікуванні оксаліплатином є нейротоксичність. Розвивається сенсорна периферична нейропатія, яка характеризується дизестезією та/або парестезією кінцівок із судомами або без них, що часто спричиняються холодом. Ці симптоми відзначаються майже у 95 % пацієнтів. Тривалість цих симптомів, які зазвичай регресують між курсами лікування, зростає зі збільшенням кількості курсів.

Поява болю та/або функціональних порушень, залежно від тривалості симптомів, є показанням до корекції доз або навіть відміни препарату.

Функціональні порушення, зокрема утруднення виконання точних рухів, є можливим наслідком сенсорних порушень. Ризик появи стійких симптомів становить приблизно 10 % при кумулятивній дозі 850 мг/м^2 поверхні тіла (10 курсів) і приблизно 20 % – при кумулятивній дозі 1020 мг/м^2 поверхні тіла (12 курсів).

У більшості випадків неврологічні симптоми регресують або повністю зникають після припинення лікування. Через 6 місяців після закінчення ад'ювантної терапії раку товстого кишечнику у 87 % пацієнтів неврологічні симптоми не спостерігалися або були слабкими. Через 3 роки приблизно у 3 % пацієнтів були наявні стійкі локалізовані парестезії середньої тяжкості (2,3 %) або парестезії, які заважали функціональній діяльності (0,5 %). Повідомлялося про розвиток гострих нейросенсорних симптомів, які з'являлися протягом декількох годин

після введення оксаліплатину, часто – під впливом холоду. Вони можуть включати транзиторну парестезію, дизестезію і гіпестезію або гострий синдром ларингофарингеальної дизестезії. Цей синдром, частота якого становить 1-2 %, характеризується суб'єктивним відчуттям дисфагії або диспное без об'єктивних клінічних ознак респіраторного дистресу (без ціанозу або гіпоксії), або лагингоспазмом, або бронхоспазмом (без стридорозного дихання). Також можливі спазм жувальних м'язів, дизестезія язика, дизартрія і відчуття тиску в грудній клітці. Хоча в таких випадках застосовували антигістамінні і бронходилататори, симптоми швидко минають навіть без усякого втручання. Збільшення тривалості інфузії допомагає зменшити частоту проявів цього синдрому. Інколи спостерігались і інші симптоми, а саме: спазм щелепних м'язів, м'язові спазми, скорочення м'язів, мимовільне сіпання м'язів, міоклонус, порушення координації рухів, порушення ходи, атаксія, порушення рівноваги, відчуття стискання в горлі або грудях / тиску / дискомфорту / болю.

Також можливі явища, пов'язані з порушенням функцій черепних нервів, або як ізольовані явища, а саме: птоз повік, диплопія, афонія, дистонія, охриплість, яка іноді описується як параліч голосових зв'язок, дізестезії язика або дизартрії, які іноді називають афазією, невралгія трійчастого нерва, болі у обличчі або очах, зниження гостроти зору, порушення поля зору.

На тлі терапії із застосуванням оксаліплатину також спостерігались і інші симптоми неврологічних порушень, такі як дизартрія, втрата глибоких сухожильних рефлексів та симптом Лермітта. Є повідомлення про ізольовані випадки невриту очного нерва.

Постмаркетинговий досвід застосування препарату, частота явищ невідома:

Конвульсії. Ішемічні та геморагічні порушення мозкового кровообігу, падіння.

Порушення серцевої діяльності

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення:

Подовження інтервалу QT, яке може призводити до шлуночкової аритмії, включаючи піруетну тахікардію, можливі летальні наслідки (див. розділ «Особливості застосування»).

Гострий коронарний синдром (включаючи інфаркт міокарда, коронарний артеріоспазм та стенокардію у пацієнтів, які отримували Оксаліплатин у поєднанні з 5-ФУ і бевацизумабом).

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння

Дані постмаркетингових досліджень з невідомою частотою виникнення:

Ларингоспазм. Пневмонія та бронхопневмонія, у тому числі з летальними наслідками.

Порушення з боку травної системи

Частота за кількістю уражених пацієнтів (%) та ступінь тяжкості

Оксаліплатин та 5-ФУ/ФК, по 85 мг/м^2, через кожні 2 тижні	Метастатичне захворювання			Ад'ювантна терапія		
	усіх ступенів	3 ступеня	4 ступеня	усіх ступенів	3 ступеня	4 ступеня
Нудота	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Діарея	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Блювання	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Мукозит/стоматит	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Показане застосування для профілактики або лікування сильнодіючих протиблювотних засобів.

Зневоднення, паралітична непрохідність кишечнику, непрохідність кишечнику, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз та ушкодження нирок можуть бути наслідками діареї/блювання високого ступеня тяжкості, особливо у випадках застосування оксаліплатину в комбінації з 5-фторурацилом.

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення:

Ішемія кишечника, включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

Виразка шлунку та перфорація, включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»). Езофагіт.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Рідкісні: синдром синусоїдальної печінкової обструкції, відомий також як вено-оклюзивне захворювання печінки або патологічні прояви такого порушення печінки, в тому числі печінкова пурпура, регенеративна гіперплазія лімфатичних вузлів, перисинусоїдальний фіброз. Клінічними проявами можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення активності печінкових трансаміназ.

Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення:

Рабдоміоліз, включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи

Рідкісні: гострий некроз канальців. Гострий інтерстиційний нефрит та гостра ниркова недостатність.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення:

Алергічний васкуліт.

Термін придатності. 2 роки.

З мікробіологічної точки зору приготований розчин для інфузій слід використати негайно.

Якщо розчин не використали негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до використання несе медичний персонал. Зазвичай час зберігання не має перевищувати 24 години при температурі 2 - 8°С, якщо тільки розчин не готували у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

- Оксаліплатин не можна вводити разом з лужними лікарськими засобами (зокрема 5-фторурацилом, трометамолом і препаратами фолінової кислоти, які містять трометамол).

- Оксаліплатин не можна розчиняти в розчині натрію хлориду або розводити розчином натрію хлориду.

- Оксаліплатин не можна змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному мішку/флаконі або одній інфузійній лінії (інструкції щодо одночасного введення фолінової кислоти наведені в розділі «Спосіб застосування та дози»).

Оксаліплатин не можна вводити за допомогою інфузійних систем, до складу яких входять алюмінієві частини, або через голки, що містять алюміній.

Упаковка.

Флакон, укупорений пробкою та алюмінієвим обжимним ковпачком, що містить 10 мл або 20 мл, або 30 мл, або 40 мл концентрату для розчину для інфузій в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

FAREVA Unterach GmbH

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе, 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія

Мондзеєштрассе, 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія