ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Оксаліплатин Амакса

Oxaliplatin Amaxa

Склад:

діюча речовина: оксаліплатин;

1 мл концентрату містить 5 мг оксаліплатину;

допоміжна речовина: вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Інші антинеопластичні засоби, сполуки платини.

Код АТХ L01X A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Оксаліплатин – антинеопластичний лікарський засіб, що належить до нового класу сполук на основі платини, де атом платини утворює комплекс з 1,2-діаміноциклогексаном (ДАЦГ) та оксалатом. Оксаліплатин – єдиний енантіомер (SP-4-2)-[(1R,2R)-циклогексан-1,2-діамін-kN, kN¢] [етандіоат(2-)-kO^{1}, kO^{2}] платини.

Оксаліплатин проявляє широкий спектр цитотоксичності *in vitro* і протипухлинної активності *in vivo* на різноманітних моделях пухлин, включаючи моделі колоректального раку людини. Оксаліплатин також демонструє активність *in vitro* та *in vivo* на різноманітних моделях резистентних до цисплатину пухлин.

Синергічна цитотоксична дія у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) була підтверджена *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження механізму дії оксаліплатину, хоча він ще недостатньо вивчений, демонструють, що водні похідні, які утворюються внаслідок біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК з утворенням між- та внутрішньоланцюгових перехресних зв’язків, що призводить до

порушення синтезу ДНК, що зумовлює цитотоксичну та протипухлинну дію.

У пацієнтів з метастатичним колоректальним раком ефективність оксаліплатину (85 мг/м^2 кожні 2 тижні) у поєднанні з 5-ФУ/фоліновою кислотою (ФК) досліджувалась у трьох клінічних дослідженнях:

- терапія першої лінії: у дослідженні EFC2962 було проведено порівняльне дослідження III фази, в якому 420 пацієнтів були рандомізовані на дві групи: ті, хто отримував тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, 210 пацієнтів), і ті, хто отримував комбінацію оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, 210 пацієнтів);

- пацієнти, які раніше отримували лікування: у дослідженні EFC4584 було проведено порівняльне дослідження III фази за участю 821 пацієнтів, резистентних до терапії іринотеканом (CPT-11) з 5-ФУ/ФК, які були рандомізовані на три групи: тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, 275 пацієнтів), тільки оксаліплатин (275 пацієнтів) або комбінація оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, 271 пацієнтів);

- неконтрольоване дослідження EFC2964 II фази: включало пацієнтів із резистентністю до лікування тільки 5-ФУ/ФК, які в рамках дослідження отримували лікування комбінацією оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, 57 пацієнтів).

Два рандомізованих клінічних дослідження – EFC2962 у терапії першої лінії та EFC4584 у пацієнтів, які раніше отримували лікування, продемонстрували значно вищий рівень відповіді і триваліше виживання без прогресування захворювання (ВБП)/час до прогресування захворювання (ЧДП) порівняно з пацієнтами, які отримували тільки 5-ФУ/ФК. У дослідженні EFC4584, що проводилось за участю пацієнтів із резистентністю до попереднього лікування, різниця медіани загальної виживаності (ЗВ) між групами лікування оксаліплатином із 5-ФУ/ФК порівняно з групою лікування тільки 5-ФУ/ФК не досягла статистично значущого рівня.

Таблиця 1

Частота виникнення терапевтичної відповіді при застосуванні схеми FOLFOX4 порівняно зі схемою LV5FU2

Частота виникнення терапевтичної відповіді, % (ДІ = 95 %) незалежний радіологічний контроль, аналіз серед усіх пацієнтів, залучених у дослідження (ITT-аналіз)	LV5FU2	FOLFOX4	Монотерапія оксаліплатином
Терапія першого вибору EFC2962 Відповідь оцінювалася кожні 8 тижнів	22 (16–27)	49 (42–56)	NA*
	Критерій P = 0,0001		
Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування EFC4584 (нечутливі до CPT-11 5-ФУ/ФК) Відповідь оцінювалася кожні 6 тижнів	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
	Критерій P < 0,0001		
Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування EFC2964 (нечутливі до 5-ФУ/ФК) Відповідь оцінювалася кожні 12 тижнів	NA*	23 (13–36)	NA*

NA* – не застосовується.

Таблиця 2

Медіана ВБП/медіана ЧДП: схема FOLFOX4 порівняно зі схемою LV5FU2

Медіана ВБП/ЧДП місяці (ДІ = 95 %) незалежний радіологічний контроль (ITT-аналіз)	LV5FU2	FOLFOX4	Монотерапія оксаліплатином
Терапія першого вибору EFC2962 (ВБП)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	Логранговий критерій P = 0,0003		
Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування EFC4584 (ЧДП) (нечутливі до CPT-11 5-ФУ/ФК)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Логранговий критерій P < 0,0001		
Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування EFC2964 (нечутливі до 5-ФУ/ФК)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

NA* – не застосовується.

Таблиця 3

Медіана загального виживання (ЗВ): схема FOLFOX4 порівняно зі схемою LV5FU2

Медіана ЗВ, місяці (ДІ 95 %) (ITT-аналіз)	LV5FU2	FOLFOX4	Монотерапія оксаліплатином
Терапія першого вибору EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	Логранговий критерій P = 0,12		
Пацієнти, які раніше отримували лікування EFC4584 (нечутливі до CPT-11 5-ФУ/ФК)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Логранговий критерій P = 0,09		
Пацієнти, які раніше отримували лікування EFC2964 (нечутливі до 5-ФУ/ФК)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

NA* – не застосовується.

Серед пацієнтів, які отримували лікування раніше (EFC4584) і мали симптоми захворювання на початку дослідження, значне покращення симптомів спостерігалося більшою мірою в групі лікування оксаліплатином із 5-ФУ/ФК, ніж у групі пацієнтів, які отримували лікування тільки 5-ФУ/ФК (27,7 % проти 14,6 %, P = 0,0033).

Серед пацієнтів, які не отримували лікування раніше (EFC2962), не було виявлено статистично значущої різниці між двома групами лікування за жодним показником якості життя. Однак показники якості життя при вимірюванні показників загального стану здоров’я і відсутності болю були загалом кращі у контрольній групі та гірші у групі лікування оксаліплатином, через наявність нудоти і блювання. У порівняльному дослідженні (EFC3313) III фази MOSAIC 2246 пацієнтів (899 у стадії II/B2 за Дьюком та 1347 у стадії III/C за Дьюком), яким проводили ад’ювантну терапію, були довільно розподілені після повної резекції первинної пухлини раку товстого кишечнику або для лікування тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N = 1123 (B2/C = 448/675), або для комбінованого лікування оксаліплатином із 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451/672).

Таблиця 4

EFC3313: 3-річне виживання без ознак захворювання (ITT-аналіз)* для усієї групи пацієнтів

Група лікування	LV5FU2	FOLFOX4
Відсоток пацієнтів із 3-річним виживанням без рецидиву захворювання (ДІ = 95 %)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Співвідношення ризиків (ДІ = 95 %)	0,76 (0,64–0,89)	
Стратифікований логранговий критерій	P = 0,0008	

*Медіана подальшого спостереження становила 44,2 місяця (усі пацієнти спостерігались впродовж щонайменше 3 років після завершення лікування).

Дослідження продемонструвало загальну значущу перевагу щодо 3-річного виживання без рецидиву захворювання для групи лікування комбінацією оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4) порівняно з лікуванням тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2).

Таблиця 5

EFC3313: 3-річне виживання без рецидиву захворювання (ITT-аналіз)* залежно від стадії захворювання

Стадія захворювання	Стадія II (B2 за класифікацією Дьюка)		Стадія III (C за класифікацією Дьюка)	
Група лікування	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Відсоток пацієнтів із 3-річним виживанням без рецидиву захворювання (ДІ = 95 %)	84,3 (80,9–87,7)	87,4 (84,3–90,5)	65,8 (62,2–69,5)	72,8 (69,4–76,2)
Співвідношення ризиків (ДІ = 95 %)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
Логранговий критерій	P = 0,151		P = 0,002	

*Медіана подальшого спостереження становила 44,2 місяця (усі пацієнти спостерігались впродовж щонайменше 3 років після завершення лікування).

Загальна виживаність (ITT-аналіз).

На час проведення аналізу 3-річного виживання без рецидиву захворювання, який був первинною кінцевою точкою дослідження MOSAIC, 85,1 % пацієнтів залишилися живими у групі лікування FOLFOX4 проти 83,8 % у групі лікування LV5FU2. Це свідчило про загальне зменшення ризику смертності на 10 % на користь групи FOLFOX4, що не досягало статистично значимої різниці (співвідношення ризику = 0,90). Кількісні показники становили 92,2 % проти 92,4 % у підгрупі із захворюванням II стадії (B2 за Дьюком) (співвідношення ризику = 1,01) та 80,4 % проти 78,1 % у підгрупі із захворюванням III стадії (C за Дьюком) (співвідношення ризику = 0,87) для FOLFOX4 та LV5FU2 відповідно.

Діти та підлітки

Монотерапія оксаліплатином оцінювалася у дітей у двох дослідженнях I фази (69 пацієнтів) і двох дослідженнях II фази (166 пацієнтів). Загалом лікування отримували 235 дітей (віком від 7 місяців до 22 років) із солідними пухлинами. Ефективність монотерапії оксаліплатином у дітей, що отримували лікування, не була встановлена. Набір в обох дослідженнях II фази було припинено через відсутність відповіді пухлини.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл. Фармакокінетика окремих активних сполук платини не вивчалася. Фармакокінетика ультрафільтрованої платини, представленої сумішшю всіх вільних активних та неактивних молекул платини, після 2-годинної інфузії оксаліплатину в дозі 130 мг/м^2 кожні 3 тижні (від 1 до 5 циклів) та оксаліплатину в дозі 85 мг/м^2 кожні 2 тижні (від 1 до 3 циклів) представлена в таблиці 6.

Таблиця 6

Фармакокінетичні параметри платини, визначені в ультрафільтраті плазми після багаторазового введення оксаліплатину в дозі 85 мг/м^2 кожні 2 тижні або у дозі 130 мг/м^2 кожні 3 тижні

Доза	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-48} (мкг·г/мл)	AUC (мкг·г/мл)	$t_{1/2\alpha}$ (год)	$t_{1/2\beta}$ (год)	$t_{1/2\gamma}$ (год)	V_{ss} (л)	Кліренс (л/г)
85 мг/м^2 середнє стандартне відхилення	 0,814 0,193	 4,19 0,647	 4,68 1,40	 0,43 0,35	 16,8 5,74	 391 406	 440 199	 17,4 6,35
130 мг/м^2 середнє стандартне відхилення	 1,21 0,10	 8,20 2,40	 11,9 4,60	 0,28 0,06	 16,3 2,90	 273 19,0	 582 261	 10,1 3,07

Середні значення AUC_{0-48} та C_{max} були визначені під час 3 циклу (85 мг/м^2) або 5 циклу (130 мг/м^2).

Середні значення AUC, V_{ss} та кліренсу (CL) були визначені під час 1 циклу.

Значення C_{max}, AUC, AUC_{0-48}, V_{ss} та CL були визначені методом некомпартментного аналізу.

Значення $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\gamma}$ були визначені методом компартментного аналізу (об’єднані цикли 1 – 3).

Наприкінці 2-годинної інфузії 15 % введеної платини виявляються у системному кровообігу, решта 85 % швидко розподіляється у тканинах або виводиться із сечею. Необоротне зв’язування з еритроцитами та білками плазми крові призводить до того, що період напіввиведення у цих середовищах близький до природного оновлення еритроцитів та альбуміну сироватки. Середній термінальний період напіввиведення з крові та клітин крові, отримані у двох клінічних дослідженнях (при дозі 85 мг/м^2 кожні 2 тижні або 130 мг/м^2 кожні 3 тижні), становили 771 годину та 589–1296 годин відповідно. В ультрафільтраті плазми (УФП) не спостерігалося накопичення платини ані при дозі 85 мг/м^2 кожні 2 тижні, ані при дозі 130 мг/м^2 кожні 3 тижні. У цьому середовищі розподілу рівноважна концентрація досягалася вже в першому циклі терапії. Внутрішньособова та міжособова варіабельність в цілому є низькою.

Біотрансформація. Вважається, що біотрансформація *in vitro* є результатом неферментного розпаду, і не існує доказів опосередкованого цитохромом Р450 метаболізму діаміноциклогексанового (DACH) кільця.

Оксаліплатин в організмі пацієнтів біотрансформується значною мірою і не виявляється у незміненому вигляді в УФП наприкінці двогодинної інфузії. Пізніше у системному кровообігу

виявлялись окремі цитотоксичні метаболіти, зокрема монохлор-, дихлор- і діаквапохідні DACH-платини, разом із низкою неактивних кон'югатів.

Виведення. Платина виводиться переважно нирками. Кліренс відбувається в основному впродовж перших 48 годин після введення. На 5-й день приблизно 54 % загальної дози виводиться із сечею і менше 3 % – з калом.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок. Вплив ниркової недостатності на розподіл оксаліплатину вивчали у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок. Оксаліплатин застосовували у дозі 85 мг/м^2 пацієнтам контрольної групи з нормальною функцією нирок (CL_{cr} >80 мл/хв, N = 12) і пацієнтам з легким (CL_{cr} = від 50 до 80 мл/хв, N = 13) та середнім ступенем (CL_{cr} від 30 до 49 мл/хв, N = 11) ниркової недостатності, а також у дозі 65 мг/м^2 пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (CL_{cr} <30 мл/хв, N = 5). Медіанна експозиція становила 9, 4, 6 і 3 цикли відповідно, а фармакокінетичні дані у першому циклі були отримані для 11, 13, 10 і 4 пацієнтів відповідно.

Спостерігалось збільшення показників AUC платини в УФП, AUC/доза та зниження загального і ниркового CL та V_{ss} у міру збільшення ступеня ниркової недостатності, особливо у (малій) групі пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня: точкова оцінка (90 % ДІ) розрахункового середнього співвідношення залежно від стану функції нирок порівняно з нормальною функцією нирок для AUC/доза становила 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) і 4,81 (3,49; 6,64) у пацієнтів з легким, середнім та тяжким ступенем ниркової недостатності відповідно.

Виведення оксаліплатину значною мірою корелює з кліренсом креатиніну. Загальний показник кліренсу платини в УФП для пацієнтів з легким, середнім та тяжким ступенем ниркової недостатності відповідно становив 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) і 0,21 (0,15; 0,29), а для V_{ss} 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) і 0,27 (0,20; 0,36). Таким чином, загальний кліренс платини в УФП зменшився на 26 % при легкому, на 57 % при середньому, на 79 % при тяжкому ступенях ниркової недостатності порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок.

Нирковий кліренс платини в УФП був меншим у пацієнтів із порушеннями функції нирок на 30 % при легкому, на 65 % при середньому та на 84 % при тяжкому ступені ниркової недостатності порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок.

Спостерігалось збільшення бета-періоду напіввиведення платини в УФП у міру збільшення ступеня ниркової недостатності, переважно у групі пацієнтів із тяжким ступенем ниркової недостатності. Незважаючи на невелику кількість пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією, ці дані є важливими і повинні враховуватися при введенні оксаліплатину пацієнтам із нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Оксаліплатин Амакса застосовується в комбінації із 5-фторурацилом (5-ФУ) та фоліновою кислотою (ФК):

- для ад’ювантної терапії III стадії (стадія С за класифікацією Дьюка) раку товстої кишки після повного видалення первинної пухлини;

- для лікування метастатичного колоректального раку.

Протипоказання.

Оксаліплатин протипоказаний для пацієнтів:

· із підвищеною чутливістю до оксаліплатину;

· у період годування груддю;

· при мієлосупресії перед початком першого курсу лікування, за показниками вихідного рівня нейтрофілів <2х10^9/л та/або рівня тромбоцитів <100х10^9/л;

· при периферичній сенсорній нейропатії з функціональним погіршенням перед початком першого курсу лікування;

· при тяжких порушеннях функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) (див. розділ «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакокінетика»)).

Особливі заходи безпеки.

Як і у разі застосування інших потенційно токсичних сполук, слід виявляти обережність при поводженні з розчинами оксаліплатину та їх підготовці.

Інструкції щодо застосування та утилізації

При роботі з даним цитотоксичним засобом медичний персонал повинен вживати усіх застережних заходів для забезпечення захисту персоналу та середовища.

Підготовку розчинів для ін’єкцій цитотоксичних засобів виконує навчений спеціалізований персонал в умовах, які гарантують цілісність лікарського засобу, захист середовища, особливо захист персоналу, який працює з лікарським засобом, відповідно до внутрішніх процедур лікарні. Вимагається наявність зони підготовки лікарського засобу, виділеної з даною метою. У відведеній для цього зоні забороняється палити, вживати їжу та напої. Персонал має бути забезпечений відповідними засобами для роботи, зокрема халатами з довгими рукавами, захисними масками, головними уборами, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, захисними покриттями робочої зони, контейнерами і мішками для збору відходів. Слід з обережністю працювати з екскрементами і блювотними масами пацієнтів. Слід попередити вагітних жінок про необхідність уникнення роботи з цитотоксичними засобами. Будь-який пошкоджений контейнер слід обробляти з такими ж заходами безпеки, як і заражені. Заражені відходи спалюють у відповідно промаркованих твердих контейнерах, див. нижче підрозділ «Утилізація».

При потраплянні концентрату оксаліплатину або розчину для інфузій на шкіру слід негайно та ретельно промити водою уражену ділянку. При потраплянні концентрату оксаліплатину або розчину для інфузій на слизові оболонки слід негайно та ретельно промити водою уражену ділянку.

Особливі застереження щодо застосування.

- НЕ використовувати ін’єкційне обладнання, що містить алюміній.

- НЕ застосовувати лікарський засіб у нерозведеному вигляді.

- Як розчинник використовують тільки 5 % розчин глюкози для інфузій. НЕ розводити розчинами з хлоридом натрію або хлоридовмісними розчинами.

- НЕ змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному мішку і не застосовувати одночасно в одній інфузійній системі.

- НЕ змішувати з лужними лікарськими засобами або розчинами, зокрема з 5-ФУ, лікарськими засобами фолінової кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину, і солями трометамолу інших лікарських засобів. Лужні лікарські засоби або розчини негативно впливають на стабільність оксаліплатину.

Інструкція для застосування з ФК (у вигляді фолінату кальцію або динатрію фолінату)

Внутрішньовенну інфузію оксаліплатину 85 мг/м^2 у 250–500 мл 5 % розчину глюкози застосовують одночасно з внутрішньовенною інфузією фолінової кислоти в 5 % розчині глюкози впродовж 2–6 годин, використовуючи Y-подібну інфузійну систему з розвилкою безпосередньо перед місцем інфузії. Ці два лікарські засоби не можна змішувати в одному інфузійному мішку. Фолінова кислота не повинна містити трометамол як допоміжну речовину і має розводитися тільки ізотонічним 5 % розчином глюкози, в жодному разі не слід використовувати лужні розчини, розчин натрій хлориду або інші розчини, що містять хлориди.

Інструкція щодо комбінування з 5-ФУ

Оксаліплатин Амакса слід завжди застосовувати перед фторпіримідинами, тобто 5-ФУ.

Після введення оксаліплатину необхідно промити інфузійну систему і лише після цього вводити 5-ФУ.

Додаткову інформацію про лікарські засоби, які комбінуються з оксаліплатином, див. в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Концентрат для розчину для інфузій

Перед застосуванням лікарський засіб слід перевірити візуально. Можна використовувати тільки прозорі розчини без видимих часток.

Лікарський засіб призначений тільки для одноразового застосування. Невикористаний концентрат слід утилізувати (див. підрозділ «Утилізація»).

Розведення перед інфузією

Відбирають необхідну кількість концентрату з флакона (флаконів) і розводять у 250–500 мл 5% розчині глюкози, щоб забезпечити концентрацію оксаліплатину від 0,2 до 0,7 мг/мл. Фізична та хімічна стабільність оксаліплатину продемонстрована при концентрації від 0,2 до 2 мг/мл.

Застосовують шляхом внутрішньовенної інфузії.

Після розведення в 5 % розчині глюкози хімічна і фізична стабільність зберігається впродовж 24 годин при температурі від 2 до 8 °С і впродовж 6 годин при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору, даний інфузійний лікарський засіб слід використати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання під час використання. Якщо розведення не відбувалось у контрольованих та провалідованих асептичних умовах, зазвичай термін зберігання не має перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °С.

Перед використанням лікарський засіб слід перевірити візуально. Можна використовувати тільки прозорі розчини без видимих часток.

Лікарський засіб тільки для одноразового використання. Будь-який невикористаний розчин для інфузії підлягає утилізації (див. підрозділ «Утилізація»).

НІКОЛИ не використовувати для розведення хлорид натрію або хлоридовмісні розчини.

Сумісність інфузійного розчину оксаліплатину тестувалась зі стандартними інфузійними ПВХ системами.

Інфузія. Застосування оксаліплатину не потребує гіпергідратації. Оксаліплатин, розведений у 250–500 мл 5 % розчині глюкози для отримання концентрації не менше 0,2 мг/мл, слід вводити в периферичну або центральну вену протягом 2–6 годин. При застосуванні оксаліплатину в комбінації з 5-ФУ інфузія оксаліплатину повинна передувати введенню 5-ФУ.

Утилізація

Будь-які залишки лікарського засобу та всі матеріали, які використовували для розчинення та введення оксаліплатину, необхідно знищити відповідно до стандартної процедури утилізації цитотоксичних відходів, відповідно до діючих нормативних актів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У пацієнтів, які отримували разову дозу оксаліплатину 85 мг/м^2 безпосередньо перед застосуванням 5-ФУ, не спостерігалось зміни фармакологічної дії 5-ФУ.

У процесі досліджень *in vitro* не спостерігалось суттєвого заміщення оксаліплатину, зв’язаного з білками плазми крові, такими лікарськими засобами: еритроміцин, саліцилати, гранісетрон, паклітаксел і вальпроат натрію.

У разі застосування оксаліплатину одночасно з іншими лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT необхідно дотримуватися обережності та ретельно контролювати інтервал QT (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні оксаліплатину одночасно з іншими лікарськими засобами, які можуть асоціюватися з виникненням рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Вакцинація живими або живими атенуйованими вакцинами протипоказана пацієнтам, які

отримують оксаліплатин (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Оксаліплатин слід застосовувати тільки у спеціалізованих онкологічних відділеннях та під наглядом досвідченого лікаря-онколога.

Порушення функції нирок. За пацієнтами із порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості слід ретельно спостерігати щодо побічних реакцій, а дози слід коригувати відповідно до токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакокінетика»)).

Реакції гіперчутливості. За пацієнтами з алергічними проявами в анамнезі при застосуванні інших лікарських засобів, що містять платину, слід уважно спостерігати. У разі виникнення анафілактичних реакцій слід негайно зупинити інфузію і розпочати відповідне симптоматичне лікування. Повторне призначення оксаліплатину таким пацієнтам протипоказане. Для усіх сполук платини повідомлялось про перехресні реакції, іноді з летальним наслідком.

У разі екстравазації в місці ін'єкції оксаліплатину слід негайно зупинити інфузію і розпочати місцеве симптоматичне лікування.

Неврологічні симптоми. Слід ретельно контролювати неврологічну токсичність оксаліплатину, особливо якщо лікарський засіб застосовують разом з іншими лікарськими засобами, які характеризуються неврологічною токсичністю. Перед кожним застосуванням і періодично після застосування виконують неврологічне обстеження.

Для пацієнтів, у яких в процесі інфузії або впродовж перших годин після 2-годинної інфузії розвивається гостра гортанно-глоткова дизестезія (див. розділ «Побічні реакції»), наступну інфузію оксаліплатину слід проводити протягом 6 годин.

Периферична нейропатія. При появі неврологічних симптомів (парестезія, дизестезія), рекомендується нижчезазначене коригування дози оксаліплатину відповідно до тривалості і серйозності симптомів:

· якщо симптоми тривають довше ніж 7 днів і є небезпечними, наступну дозу оксаліплатину зменшують до 65 мг/м^2 (лікування метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/м^2 (ад'ювантна терапія);

· якщо до наступного циклу зберігається парестезія без функціональних порушень, наступну дозу оксаліплатину зменшують до 65 мг/м^2 (лікування метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/м^2 (ад'ювантна терапія);

· якщо до наступного циклу зберігається парестезія із функціональними порушеннями, застосування оксаліплатину припиняють;

· якщо після припинення терапії оксаліплатином стан покращується, можна розглянути питання про поновлення терапії.

Пацієнтів слід попередити, що симптоми периферичної сенсорної нейропатії можуть зберігатися після закінчення лікування. Помірні локалізовані парестезії або парестезії із функціональними порушеннями можуть зберігатися протягом більше 3 років після припинення ад'ювантного лікування.

Оборотний лейкоенцефалопатичний синдром (RPLS). У пацієнтів, які отримували оксаліплатин у комбінованій хіміотерапії, повідомлялось про випадки оборотного лейкоенцефалопатичного синдрому (RPLS, також відомого як PRES – синдром зворотної задньої енцефалопатії). RPLS – рідкісний оборотний швидко прогресуючий неврологічний стан, що може супроводжуватись судомами, артеріальною гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими зоровими і неврологічними розладами (див. розділ «Побічні реакції»). Діагноз RPLS може бути підтверджений за допомогою візуалізації головного мозку, бажано МРТ (магнітно-резонансна томографія).

Нудота, блювання, діарея, дегідратація і гематологічні зміни. Шлунково-кишкова токсичність, що проявляється у вигляді нудоти і блювання, потребує профілактичного та/або терапевтичного застосування протиблювотних засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжка діарея або блювання можуть спричинити дегідратацію, паралітичну кишкову непрохідність, обструкцію кишечника, гіпокаліємію, метаболічний ацидоз і порушення функції нирок, особливо в комбінації оксаліплатину з 5-ФУ.

При застосуванні оксаліплатину повідомлялося про випадки ішемії кишечнику, у тому числі з летальним наслідком. У разі виникнення ішемії кишечнику необхідно відмінити оксаліплатин і розпочати відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі розвитку гематологічної токсичності (кількість нейтрофілів $<1,5x10^9$/л або тромбоцитів $<50x10^9$/л) слід відкласти початок наступного курсу терапії, поки гематологічні показники не повернуться до допустимих рівнів. Перед початком терапії і перед кожним наступним курсом слід проводити розгорнутий аналіз крові з лейкограмою. Мієлосупресивні ефекти оксаліплатину можуть накладатися на ефекти супутньої хіміотерапії. Пацієнти з тяжкою та тривалою мієлосупресією мають високий ризик розвитку інфекційних захворювань. У пацієнтів, які отримували оксаліплатин, спостерігалися випадки сепсису, нейтропенічного сепсису та септичного шоку, у тому числі з летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення будь-якого з цих явищ оксаліплатин слід відмінити.

Пацієнтів слід проінформувати, що в разі розвитку діареї/блювання, мукозиту/стоматиту і нейтропенії після застосування оксаліплатину і 5-ФУ слід негайно звернутися до лікаря для відповідного лікування.

Якщо виникає мукозит/стоматит з нейтропенією або без неї, наступне лікування слід відкласти, доки мукозит/стоматит не зменшиться до 1-го ступеня тяжкості або менше та/або поки кількість нейтрофілів не становитиме $\geq 1,5x10^9$/л.

Для оксаліплатину у комбінації з 5-ФУ (із ФК або без неї) потрібно коригувати дози 5-ФУ у зв'язку з його токсичністю.

У разі діареї 4 ступеня (за класифікацією ВООЗ), нейтропенії 3 або 4 ступеня (нейтрофіли $<1,0 \times 10^9$/л, фебрильної нейтропенії (підвищення температури тіла з невідомої причини без клінічно або мікробіологічно підтвердженої інфекції при абсолютному числі нейтрофілів $<1,0x10^9$/л,

окремого підвищення температури тіла >38,3 °С або стійкого підвищення температури тіла >38 °С більше однієї години) або тромбоцитопенії 3 або 4 ступеня (тромбоцити <50х10^9/л), дозу оксаліплатину слід зменшити до 65 мг/$м^2$ (лікування метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/$м^2$ (ад'ювантна терапія), додатково до можливої корекції дози 5-ФУ.

Розлади з боку легень. У разі виникнення респіраторних симптомів невиясненої етіології, таких як сухий кашель, задишка, хрипи або легеневі інфільтрати, виявлені при рентгенологічному дослідженні, застосування оксаліплатину припиняють, поки подальші обстеження не виключать інтерстиціального захворювання легень (див. розділ «Побічні реакції»).

Розлади з боку крові. Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) є небезпечною для життя побічною реакцією (частота невідома). Оксаліплатин слід відмінити при перших ознаках, які можуть вказувати на мікроангіопатичну гемолітичну анемію, таких як швидке зниження рівня гемоглобіну при супутній тромбоцитопенії, підвищення рівня білірубіну, креатиніну в сироватці крові, азоту сечовини або лактатдегідрогенази (ЛДГ). Ниркова недостатність може бути необоротною після відміни лікарського засобу та потребувати проведення діалізу.

У зв'язку з лікуванням оксаліплатином, відмічалися випадки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), у тому числі з летальними наслідками. У разі виникнення ДВЗ-синдрому необхідно відмінити оксаліплатин і розпочати відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»). За пацієнтами зі станами, які асоціюються з розвитком ДВЗ-синдрому, такими як інфекції, сепсис, необхідно здійснювати особливо ретельний нагляд.

Подовження інтервалу QT. Подовження інтервалу QT може підвищувати ризик виникнення шлуночкових аритмій, у тому числі поліморфної шлуночкової тахікардії (Torsade de Pointes), яка може мати летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідний ретельний періодичний контроль за інтервалом QT до та після застосування оксаліплатину. Особливий контроль показаний пацієнтам з подовженням інтервалу QT в анамнезі або зі схильністю до подовження інтервалу QT, пацієнтам, які приймають лікарські засоби з відомою здатністю подовжувати інтервал QT, та пацієнтам із порушеннями електролітного балансу, такими як гіпокаліємія, гіпокальціємія або гіпомагніємія. У випадку подовження інтервалу QT лікування оксаліплатином слід відмінити (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Рабдоміоліз. У пацієнтів, які отримували оксаліплатин, було зареєстровано випадки рабдоміолізу, у тому числі з летальними наслідками. У випадку виникнення болю у м'язах та набряку м'язів у поєднанні зі слабкістю, підвищенням температури тіла або потемнінням сечі, лікування оксаліплатином необхідно відмінити. При підтвердженні діагнозу рабдоміоліз, слід призначити відповідне лікування. У разі одночасного застосування з оксаліплатином лікарських засобів, які асоціюються з виникненням рабдоміолізу, показаний особливо ретельний нагляд за пацієнтом (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Виразки шлунково-кишкового тракту/кровоточиві виразки та перфорації шлунково-

кишкового тракту. Лікування оксаліплатином може призводити до виникнення виразок шлунково-кишкового тракту та можливих ускладнень, таких як кровотечі та перфорації, які можуть мати летальний наслідок. У разі виникнення виразки шлунково-кишкового тракту слід відмінити оксаліплатин і розпочати відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Імуносупресивна дія/підвищена чутливість до інфекцій. Застосування живих або живих атенуйованих вакцин у пацієнтів із імуносупресією, зумовленою хіміотерапевтичними засобами, може призвести до тяжких або летальних інфекцій. Вакцинацію живими вакцинами слід уникати пацієнтам, які проходять лікування оксаліплатином. Можливе застосування інактивованих вакцин; однак відповідь організму на такі вакцини може бути ослабленою.

Розлади з боку печінки. У разі 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 лікарського засобу.

Контрацепція для чоловіків і жінок з репродуктивним потенціалом. У зв'язку з можливими генотоксичними ефектами оксаліплатину, під час лікування та після його завершення необхідно застосовувати відповідні контрацептивні засоби.

З огляду на тривалий період виведення діючої речовини (див. розділ «Фармакокінетика»), як запобіжний захід рекомендується продовжувати використання контрацепції жінкам з репродуктивним потенціалом протягом 15 місяців після завершення лікування, а чоловіками – протягом 12 місяців після завершення лікування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Фертильність у чоловіків та жінок. Чоловіків слід проінформувати про можливість збереження сперми до початку лікування, оскільки оксаліплатин може спричинити безпліддя, яке може бути необоротним (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інші застереження. При внутрішньочеревному введенні оксаліплатину (що не є шляхом введення, рекомендованим інструкцією для застосування лікарського засобу) може виникнути перитонеальна кровотеча.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція у чоловіків та жінок з репродуктивним потенціалом. У зв'язку з можливими генотоксичними ефектами оксаліплатину, під час лікування та після його завершення необхідно застосовувати відповідні контрацептивні засоби.

З огляду на тривалий період виведення діючої речовини (див. розділ «Фармакокінетика»), як запобіжний захід рекомендується продовжити використання контрацепції жінками з репродуктивним потенціалом протягом 15 місяців після завершення лікування, а чоловіками – протягом 12 місяців після завершення лікування.

Вагітність. На сьогодні наявна лише обмежена інформація про безпеку застосування

оксаліплатину вагітним жінкам. В експериментальних дослідженнях на тваринах спостерігалась репродуктивна токсичність. Застосування оксаліплатину можна розглядати тільки після належної оцінки ризику для плода та за згодою пацієнта.

Годування груддю. Проникнення оксаліплатину в грудне молоко не вивчалось. Під час терапії оксаліплатином годування груддю протипоказане.

Фертильність у чоловіків та жінок. Оксаліплатин може мати негативний вплив на фертильність. Чоловіків слід проінформувати про можливість збереження сперми до початку лікування, оскільки оксаліплатин може спричинити безпліддя, яке може бути необоротним (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Після завершення лікування пацієнтам, які планують вагітність, рекомендується пройти генетичну консультацію.

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

Дослідження впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак під час лікування оксаліплатином існує підвищений ризик запаморочення, нудоти, блювання та інших неврологічних симптомів, які впливають на ходу і рівновагу, що може призводити до незначного або помірного впливу на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами.

Порушення зору, зокрема тимчасова втрата зору (оборотна після припинення терапії), також можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами. Тому пацієнтів слід попередити про потенційний вплив цих явищ на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

ЛИШЕ ДЛЯ ДОРОСЛИХ.

Рекомендована доза оксаліплатину при ад’ювантному лікуванні становить 85 мг/м^2 поверхні тіла (ПТ) внутрішньовенно кожні 2 тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину при лікуванні метастатичного колоректального раку становить 85 мг/м^2 ПТ внутрішньовенно кожні 2 тижні до прогресування захворювання або розвитку ознак непереносимої токсичності.

Дозування підлягає коригуванню з урахуванням індивідуальної переносимості лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»).

Оксаліплатин слід завжди вводити перед фторпіримідинами, наприклад перед введенням 5-ФУ.

Оксаліплатин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 2–6 годин, розведеним у

250–500 мл 5 % розчину глюкози для забезпечення концентрації від 0,2 до 0,7 мг/мл; 0,7 мг/мл – найвища концентрація в клінічній практиці при дозі оксаліплатину 85 мг/м^2. Оксаліплатин переважно застосовують у комбінації, що включає безперервною інфузією 5-ФУ. Для схеми лікування кожні 2 тижні, 5-ФУ застосовували у вигляді поєднання болюсного введення та безперервної інфузії .

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Оксаліплатин протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакокінетика») і «Протипоказання»). Для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок рекомендована доза оксаліплатину становить 85 мг/м^2 (див. розділи «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакокінетика») і «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки. У дослідженні I фази за участю пацієнтів із різними ступенями порушень функції печінки, частота та тяжкість гепатобіліарних розладів була пов’язана із розвитком захворювання і погіршеними функціональними печінковими показниками на вихідному рівні. Під час клінічних випробувань не проводилось окремого коригування дози для пацієнтів із патологічними показниками функції печінки.

Пацієнти літнього віку. При застосуванні оксаліплатину як монотерапії або у комбінації з 5-ФУ у пацієнтів віком від 65 років збільшення тяжких токсичних реакцій не спостерігалось. Отже, немає необхідності у спеціальній корекції доз для пацієнтів літнього віку.

Діти. Не існує відповідного показання для застосування оксаліплатину дітьми. Немає достатніх даних щодо ефективності монотерапії оксаліплатином для дітей із солідними пухлинами (див. розділ «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакодинаміка»)).

Спосіб застосування

Оксаліплатин вводять шляхом внутрішньовенної інфузії. Застосування оксаліплатину не вимагає гіпергідратації.

Інфузію оксаліплатину, розведеного в 250–500 мл 5 % розчину глюкози для забезпечення концентрації не менше 0,2 мг/мл, виконують через центральний венозний катетер або периферичну вену протягом 2–6 годин. Інфузія оксаліплатину завжди має передувати застосуванню 5-ФУ.

У разі екстравазації в місці ін’єкції інфузію слід негайно припинити.

Інструкція із застосування

Оксаліплатин перед застосуванням необхідно розвести. Для розведення концентрату для розчину для інфузій використовується тільки 5 % розчин глюкози (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Діти.

Лікарський засіб призначений для застосування тільки дорослими.

Передозування.

Симптоми. Антидот оксаліплатину невідомий. У разі передозування можливе посилення побічних реакцій.

Лікування. Необхідно розпочати контроль гематологічних показників одночасно зі симптоматичним лікуванням.

Побічні реакції.

Найпоширенішими несприятливими реакціями при застосуванні оксаліплатину у комбінації з 5-ФУ/ФК були розлади з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання і мукозит), гематологічні порушення (нейтропенія, тромбоцитопенія) і неврологічні побічні ефекти (гостра і кумулятивна периферична сенсорна нейропатія). Загалом вказані побічні реакції виникали частіше і були тяжчими при застосуванні комбінації оксаліплатину та 5-ФУ/ФК порівняно із застосуванням тільки 5-ФУ/ФК.

Частота побічних реакцій, наведена у таблиці 7, одержана у процесі клінічних досліджень при лікуванні метастатичного колоректального раку та ад'ювантної терапії (що включали 416 і 1108 пацієнтів у групах лікування оксаліплатином 5-ФУ/ФК відповідно) та з досвіду післяреєстраційного застосування.

За частотою побічні реакції розподілені у таблиці таким чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Таблиця 7

Класи систем органів згідно з MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Інфекції та інвазії*	Інфекція	Риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів, нейтропенічний сепсис	Сепсис	
З боку крові та лімфатичної системи*	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфопенія	Фебрильна нейтропенія		Імуноалергічна тромбоцитопенія, гемолітична анемія***
З боку імунної системи*	Алергія/ алергічні реакції			
Розлади метаболізму і харчування	Анорексія, гіперглікемія, гіпокаліємія, гіпернатріємія	Дегідратація, гіпокальціємія	Метаболічний ацидоз	
Психічні розлади		Депресія, безсоння	Нервозність	

З боку нервової системи*	Периферична сенсорна нейропатія, сенсорні порушення, дисгевзія, головний біль	Запаморочення, неврит рухового нерва, менінгізм		Дизартрія, синдром оборотної задньої лейкоенцефало патії (RPLS або PRES) (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку органів зору		Кон’юнктивіт, порушення зору		Тимчасове зниження гостроти зору, порушення зорового поля, оптичний неврит, тимчасова втрата зору (оборотна після зупинення терапії)
З боку органів слуху і лабіринту			Ототоксичність	Глухота
З боку судинної системи		Кровотеча, припливи, тромбофлебіт глибоких вен, артеріальна гіпертензія		
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка, кашель, носова кровотеча	Гикавка, емболія легеневої артерії		Гостре інтерстиціальне захворювання легень, іноді з летальним наслідком, фіброз легень**
З боку шлунково-кишкового тракту*	Нудота, діарея, блювання, стоматит/ мукозит, біль у животі, запор	Диспепсія, гастроезофагеальний рефлюкс, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча	Ілеус, кишкова непрохідність	Коліт, включно з діареєю, спричиненою *Clostridium difficile*, панкреатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірні реакції, алопеція	Ексфоліація шкіри (тобто синдром «долоні-стопи»), еритема, висипання, гіпергідроз, розлади з боку нігтів		
З боку опорно-рухового апарату	Біль у спині	Артралгія, біль у кістках		
З боку нирок і сечовидільної системи		Гематурія, дизурія, порушення частоти сечовипускання		
Розлади загального характеру та реакції у місці введення	Втомлюваність, гарячка , астенія, біль, реакції у місці ін’єкції			

Лабораторні дослідження	Підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну у крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази крові, збільшення маси тіла (ад'ювантна терапія)	Підвищення рівня креатиніну у крові, зменшення маси тіла (лікування метастатичного колоректального раку)		
Травми, отруєння і процедурні ускладнення		Падіння		

* Див. докладну інформацію, наведену нижче у цьому ж розділі.

** Див. розділ «Особливості застосування».

*** Мікроангіопатична гемолітична анемія, пов'язана з гемолітично-уремічним синдромом (ГУС) або гемолітичною анемією з позитивним тестом Кумбса (див. розділ «Особливості застосування»).

Часто спостерігається нейтропенічний сепсис, у тому числі з летальним наслідком.

Дуже часто – алергії/алергічні реакції, що виникали переважно під час проведення інфузії та іноді завершувалися летально. До частих алергічних реакцій належать шкірні висипання (зокрема кропив'янка), кон'юнктивіт та риніт. Часто – анафілактичні або анафілактоїдні реакції, включаючи бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, артеріальну гіпотензію із відчуттям болю у грудній клітці та анафілактичний шок. Повідомлялося про реакції гіперчутливості сповільненого типу, які виникали через кілька годин або навіть днів після інфузії оксаліплатину.

Дуже часто – підвищення температури тіла, озноб (тремтіння), як інфекційного походження (з появою фебрильної нейтропенії або без неї), так і, можливо, імунологічного походження.

Спостерігалися реакції у місці ін'єкції, в 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

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

Частота побічних реакцій у пацієнтів (%), за ступенем тяжкості

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК у дозі 85 мг/м^2 кожні 2 тижні	Антиметастатична терапія			Ад’ювантна терапія		
	Усі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4	Усі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4
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
Фебрильна нейтропенія	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Рідко (≥1/10000, <1/1000): дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром), у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): гемолітико-уремічний синдром, аутоімунна панцитопенія, панцитопенія, вторинний лейкоз.

Інфекції та інвазії

Частота побічних реакцій у пацієнтів (%)

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК у дозі 85 мг/м^2 кожні 2 тижні	Антиметастатична терапія	Ад’ювантна терапія
	Усі ступені тяжкості	Усі ступені тяжкості
Сепсис (у тому числі нейтропенічний сепсис)	1,5	1,7

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): септичний шок, у тому числі з летальним наслідком.

Розлади з боку імунної системи

Частота побічних реакцій у пацієнтів (%), за ступенем тяжкості

Оксаліплатин у комбінації 5-ФУ/ФК у дозі 85 мг/м^2 кожні 2 тижні	Антиметастатична терапія			Ад’ювантна терапія		
	Усі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4	Усі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4
Алергічні реакції/алергії	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Розлади з боку нервової системи

Оксаліплатин проявляє нейротоксичність, що обмежує дозу. Вона виявляється у периферичній сенсорній нейропатії, яка характеризується дизестезією та/або парестезією кінцівок із судомами або без них, що часто провокуються холодом. Ці симптоми розвиваються у 95 % пацієнтів, які отримують лікування. Тривалість таких симптомів, що зазвичай зменшуються між курсами лікування, зростає з кількістю курсів лікування.

Виникнення болю та/або функціональних розладів є підставою для корекції дози або навіть для припинення лікування, залежно від тривалості симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Функціональні розлади включають труднощі у виконанні точних рухів і є можливими наслідками сенсорного порушення. Ризик виникнення стійких симптомів для кумулятивної дози приблизно 850 мг/м^2 (10 курсів) становить приблизно 10 %, для кумулятивної дози 1020 мг/м^2 (12 курсів) – приблизно 20 %.

У більшості випадків неврологічні ознаки та симптоми зменшуються або повністю зникають після припинення лікування. При ад'ювантній терапії колоректального раку через 6 місяців після припинення лікування у 87 % пацієнтів симптоми були відсутні або проявлялись у легкій формі. Через 3 і більше років спостереження після припинення ад'ювантного лікування, приблизно у 3 % пацієнтів мали або стійкі локалізовані парестезії помірної інтенсивності (2,3 %), або парестезії з функціональним розладом (0,5 %).

Повідомлялось про гострі нейросенсорні порушення. Вони розпочинаються у межах кількох годин після введення лікарського засобу і часто провокуються холодом. Такі прояви зазвичай представлені тимчасовою парестезією, дизестезією і гіпестезією. Гострий синдром ларингофарингеальної дизестезії виникає у 1–2 % пацієнтів і характеризується суб'єктивними відчуттями дисфагії або задишкою/відчуттям задухи без будь-яких об'єктивних ознак дихальної недостатності (відсутність ціанозу або гіпоксії) та без ларингоспазму чи бронхоспазму (відсутність стридору або свистячого дихання). В таких випадках, незалежно від застосування антигістамінних засобів та бронходилятаторів, дані симптоми швидко зникали навіть при відсутності лікування. Збільшення тривалості інфузії допомагає зменшити частоту вказаного синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Іноді спостерігаються інші симптоми: спазм щелепи, м'язовий спазм, мимовільні скорочення м'язів, смикання м'язів, міоклонус, розлади координації, розлади ходи, атаксія, порушення рівноваги, відчуття стискання, тиску, дискомфорту та болю у глотці або грудній клітці. Крім того, може виникати дисфункція черепних нервів, що або поєднується із вищевказаними явищами, або може виникати у вигляді окремого явища, такого як птоз повік, диплопія, афонія, дисфонія, хриплість, яку іноді описують як параліч голосових зв'язок, парестезія язика або дизартрія, яку іноді описують як афазію, невралгія трійчастого нерва, біль в обличчі або в очах, зниження гостроти зору, порушення зорового поля.

Повідомлялось про інші неврологічні симптоми у процесі лікування оксаліплатином, такі як дизартрія, втрата глибокого сухожильного рефлексу і симптом Лермітта. Є повідомлення про поодинокі випадки невриту зорового нерва.

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): судоми, ішемічні або геморагічні цереброваскулярні розлади.

Розлади з боку серця

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): подовження інтервалу QT, яке може призводити до виникнення шлуночкових аритмій, у тому числі поліморфної шлуночкової тахікардії (Torsade de Pointes), іноді з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): ларингоспазм, пневмонія та

бронхопневмонія, у тому числі з летальним наслідком.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

	Захворюваність у пацієнтів (%), за ступенем тяжкості					
Оксаліплатин у комбінації та з 5-ФУ/ФК у дозі 85 мг/м^2 кожні 2 тижні	Антиметастатична терапія			Ад'ювантна терапія		
	Усі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4	Усі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4
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

Показані профілактика та/або лікування потужними протиблювотними засобами.

Дегідратація, паралітична кишкова непрохідність, кишкова обструкція, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз і порушення функції нирок можуть бути спричинені тяжкою діареєю/блюванням, особливо при комбінуванні оксаліплатину з 5-ФУ (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): ішемія кишечника, у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»), езофагіт, виразки та перфорації шлунково-кишкового тракту, які можуть бути летальними (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Дуже часто (≥ 1/10): підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення білірубіну в крові.

Дуже рідко (<1/10000): синусоїдальний синдром печінкової обструкції, також відомий як веноокклюзійне захворювання печінки, або патологічні прояви, пов'язані з таким розладом печінки, у тому числі пеліоз печінки, вузлувата регенеративна гіперплазія, перисинусоїдальний фіброз. Клінічними проявами можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення рівня трансаміназ.

Частота невідома: фокальна вузлова гіперплазія.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): рабдоміоліз, у тому числі з летальним наслідком (див розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нирок і сечовидільної системи

Дуже рідко (<1/10000): гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиціальний нефрит та гостра ниркова недостатність.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Досвід післяреєстраційного застосування (частота невідома): гіперчутливий васкуліт.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу постійно контролювати співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

Запечатаний флакон зберігається 4 роки.

Після розведення у 5 % розчині глюкози хімічна і фізична стабільність була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C і протягом 6 годин при температурі не вище 25 °C.

З мікробіологічної точки зору інфузійний препарат слід використати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання. Якщо розведення не відбувалось у контрольованих та провалідованих асептичних умовах, зазвичай термін зберігання не має перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °C.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати.

Несумісність.

Ніколи не слід змішувати розведений лікарський засіб з іншими лікарськими засобами в одному флаконі або системі для інфузій, не вказаними в інструкції для медичного застосування. Як описано в розділі «Особливі заходи безпеки», оксаліплатин можна вводити разом з фолієвою кислотою, використовуючи Y-подібну інфузійну систему.

Не застосовувати одночасно з лужними лікарськими засобами або середовищами (особливо з 5-ФУ, лужними розчинами, трометамолом та лікарськими засобами, що містять фолінову кислоту та трометамол як допоміжні речовини). Лужні розчини та лікарські засоби негативно впливають на стабільність оксаліплатину (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Не розводити сольовими розчинами, що містять хлориди (включаючи хлориди Ca, K та Na).

Не змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному мішку чи системі для внутрішньовенного вливання.

Не використовувати ін’єкційні матеріали, що містять алюміній.

Упаковка.

По 10 мл, 20 мл або 40 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АкВіда ГмбХ/AqVida GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина/Kaiser-Wilhelm-Str. 89, 20355 Hamburg, Germany.

Заявник.

Амакса Лтд/Amaxa Ltd.

Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.