

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕЛОКСАТИН⁰

(ELOXATIN⁰)

Склад:

діюча речовина: оксаліплатин;

1 мл концентрату містить 5 мг оксаліплатину; 1 флакон містить 50 мг або 100 мг оксаліплатину;

допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.
Оксаліплатин.

Код АТС L01X A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Оксаліплатин – протипухлинний препарат, що належить до нового класу сполук платини, в яких атом платини утворює комплекс з 1,2-діаміноциклогексаном (DACH) та оксалатом.

Оксаліплатин є єдиним енантіомером (*цис*-[(1*R*,2*R*)-1,2-циклогександіамін-*N,N'*] оксалато (2-)-*O,O'*) платини.

Оксаліплатин проявляє широкий спектр як цитотоксичності *in vitro*, так і протипухлинної активності *in vivo* на різних моделях пухлин, включаючи моделі колоректального раку людини. Оксаліплатин також демонструє активність *in vitro* та *in vivo* на різних клітинних лініях, стійких до цисплатину.

У комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) спостерігалась синергічна цитотоксична дія *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження механізму дії, хоча він ще недостатньо вивчений, свідчать про те, що водні

похідні, які утворюються в результаті біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК шляхом утворення внутрішньо- та міжниткових перехресних містків з'єднань. Таким чином, порушується синтез ДНК, що призводить до цитотоксичного та протипухлинного ефектів.

Ефективність оксаліплатину (85 мг/м² кожні 2 тижні) у комбінації з 5-фторурацилом / фоліною кислотою (ФК) у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком продемонстрована у ході трьох клінічних досліджень:

- у рамках дослідження EFC2962 було проведено порівняльне дослідження (III фаза) терапії першого вибору, в якому 420 пацієнтів були рандомізовані на дві групи: ті, хто отримував тільки 5-фторурацил / фолінову кислоту (5-ФУ/ФК) (LV5FU2, N=210), і ті, хто отримував комбінацію оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=210);
- у рамках дослідження EFC4584 було проведено порівняльне дослідження (III фаза) за участю 821 пацієнта, які раніше отримували протипухлинне лікування комбінацією іринотекану (CPT-11) і 5-ФУ/ФК та які були несприйнятливі до нього. Пацієнти були рандомізовані на три групи: тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N=275), тільки оксаліплатин (N=275) і комбінація оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=271);
- у рамках дослідження EFC2964 було проведено дослідження (II фаза) без контрольної групи за участю пацієнтів, які раніше отримували протипухлинне лікування тільки 5-ФУ/ФК та були несприйнятливі до нього, в якому вони отримували терапію комбінацією оксаліплатин і 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=57).

Два рандомізованих клінічних дослідження, EFC2962 з участю хворих, які отримували терапію першої лінії, та EFC4584, у якому брали участь пацієнти, які проходили попереднє лікування, продемонстрували значно вище процентне співвідношення терапевтичної відповіді та подовжене виживання без прогресування захворювання (PFS – progression free survival)/час до прогресування захворювання (TTP – time to progression) порівняно з монотерапією 5-ФУ/ФК.

У ході дослідження EFC4584, до якого залучались пацієнти, що проходили попереднє лікування та були несприйнятливі до нього, різниця показника середнього загального виживання (OS – overall survival) між комбінацією оксаліплатину та 5-ФУ/ФК не досягла статистично достовірного 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 даних усіх пацієнтів, залучених у дослідження (ITT-аналіз)	LV5FU2	FOLFOX4	Монотерапія оксаліплатином
Терапія першого вибору EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Відповідь оцінювалася кожні 8 тижнів	Критерій P = 0,0001		

Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування EFC4584 (нечутливі до СРТ-11 5-ФУ/ФК)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Відповідь оцінювалася кожні 6 тижнів	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 виживання без прогресування захворювання (ВБП) /медіана часу до прогресування (ЧДП): схема FOLFOX4 порівняно зі схемою LV5FU2

Медіана ВВП/ЧДП (місяці) (ДІ = 95 %) Незалежний радіологічний контроль Аналіз даних усіх пацієнтів, залучених у дослідження (ІТТ-аналіз)	LV5FU2	FOLFOX4	Монотерапія оксаліплатином
Терапія першого вибору EFC2962 (ВВП)	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 (ТТР) (нечутливі до СРТ-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): порівняння схеми FOLFOX4 зі схемою LV5FU2

Медіана ЗВ, місяці (ДІ = 95 %) Аналіз даних усіх пацієнтів, залучених у дослідження (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 протипухлинне лікування EFC4584 (нечутливі до СРТ-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 протипухлинне лікування EFC2964	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA – не застосовується.

Серед пацієнтів, які мали симптоми захворювання на початку дослідження та які раніше отримували протипухлинні препарати (EFC4584), достовірно позитивна динаміка симптомів спостерігалася більшою мірою в групі, яка отримувала оксаліплатин з 5-ФУ/ФК, ніж у групі, яка отримувала лікування тільки 5-ФУ/ФК (27,7 % порівняно з 14,6 % $p \leq 0,0033$).

У пацієнтів, які не отримували попереднього лікування (EFC2962), не спостерігалось статистично значимої різниці між двома групами за жодним з показників якості життя.

Проте показники якості життя, що визначають загальний стан здоров'я та наявність або відсутність болю, загалом були кращими в контрольній групі та гіршими у групі пацієнтів, що отримували оксаліплатин, через нудоту та блювання.

При призначенні ад'ювантної терапії під час порівняльного дослідження III фази MOSAIC (EFC3313) 2246 пацієнтів були рандомізовані в групи (899 пацієнтів із II стадією захворювання (Duke's B2) та 1347 пацієнтів із III стадією захворювання (Duke's C) для виконання повної резекції первинної пухлини колоректального раку та подальшої терапії 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) або лікування комбінацією оксаліплатину та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

Таблиця 4

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

Лікувальна група	LV5FU2	FOLFOX4
Відсоток хворих 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 після завершення лікування становила 44,2 місяця (за всіма пацієнтами спостерігали впродовж щонайменше 3 років після завершення лікування).

Дослідження продемонструвало загальну значну перевагу щодо 3-річного виживання без рецидиву захворювання (disease free survival) комбінованої терапії оксаліплатином та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4) порівняно з терапією 5-ФУ/ФК (LV5FU2).

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

Стадія хвороби	Стадія II (B2 за класифікацією Duke's)		Стадія III (C за класифікацією Duke's)	
Лікувальна група	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Відсоток хворих 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 після завершенні лікування становила 44,2 місяця (за всіма пацієнтами спостерігали впродовж щонайменше 3 років після завершення лікування).

Загальне виживання (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 терапевтичній групі FOLFOX4 порівняно з 83,8 % пацієнтів у терапевтичній групі LV5FU2. Це свідчило про загальне зменшення ризику смертності на 10 % на користь FOLFOX4, що не досягало статистично значимої різниці (співвідношення ризику - 0,90).

Цифрові значення дорівнювали 92,2 % порівняно з 92,4 % у підгрупі пацієнтів із захворюванням II стадії (Duke's B2) (співвідношення ризику = 1,01) та 80,4 % порівняно з 78,1 % у підгрупі пацієнтів із захворюванням III стадії (Duke's C) (співвідношення ризику - 0,87) для режимів лікування FOLFOX4 та LV5FU2 відповідно.

Монотерапія оксаліплатином оцінювалася у дітей під час 2 досліджень I фази (69 пацієнтів) і 2 досліджень II фази (166 пацієнтів). Лікування загалом отримало 235 дітей (у віці від 7 місяців до 22 років) із солідними пухлинами. Ефективність монотерапії оксаліплатином у дітей, що отримували лікування, не була встановлена. Набір у обидва дослідження II фази було припинено через відсутність терапевтичної відповіді з боку пухлин.

Фармакокінетика. Фармакокінетика окремих активних метаболітів не визначена. Фармакокінетика ультрафільтрованої платини, тобто суміші усіх видів некон'югованої активної та неактивної платини в плазмі крові, після 2-годинного вливання оксаліплатину в дозі 130 мг/м² кожні 3 тижні протягом 1–5 курсів та оксаліплатину в дозі 85 мг/м² кожні 2 тижні протягом 1–3 курсів наведена у таблиці 6.

Резюме результатів оцінювання фармакокінетичних параметрів платини в ультрафільтраті плазми крові після багаторазового введення оксаліплатину в дозі 85 мг/м² кожні 2 тижні або в дозі 130 мг/м² кожні 3 тижні

Доза	C_{max} мкг/мл	AUC_{0-48} мкг.г/мл	AUC мкг.г/мл	$t_{1/2\alpha}$ години	$t_{1/2\beta}$ години	$t_{1/2Y}$ години	V_{ss} літри	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 за 3 курсом (85 мг/м²) або 5 курсом (130 мг/м²).

Середні значення AUC , V_{ss} та кліренсу були визначені за 1 курсом.

Значення C_{max} , AUC , AUC_{0-48} , V_{ss} та CL визначалися шляхом некомпартментного аналізу.

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, та $t_{1/2Y}$ визначалися шляхом компартментного аналізу (комбіновані 1-3 курси).

Наприкінці 2-годинної інфузії 15% введеної платини знаходиться в системному кровообігу, а решта 85 % швидко розподіляються в тканинах або виводяться із сечею.

Необоротне зв'язування з еритроцитами та білками плазми призводить до того, що напівперіод існування цих матриксів близький до природного циклу еритроцитів та альбуміну сироватки. Середній кінцевий період напіввиведення з крові та клітин крові також оцінювався в цих двох дослідженнях (85 мг/м² кожні два тижні або 130 мг/м² кожні три тижні) і становив 771 годину та від 589 до 1296 годин відповідно. Не спостерігалось кумуляції препарату в ультрафільтраті плазми крові при застосуванні як 85 мг/м² кожні 2 тижні, так і 130 мг/м² кожні 3 тижні, стан рівноваги досягався в цьому матриксі під час першого курсу лікування. Показники у різних хворих та в одного й того ж хворого загалом відрізняються несуттєво.

Біотрансформація in vitro є результатом неензиматичної деградації та не спостерігаються ознаки метаболізму діаміноциклогексанового (DACH) кільця за рахунок цитохрому P450.

Оксаліплатин підлягає значній біотрансформації та не виявляється у незміненому вигляді в ультрафільтраті плазми крові наприкінці 2-годинної інфузії. Пізніше в системному кровотоці виявлялися окремі цитотоксичні метаболіти, включаючи монохлоро-, дихлоро- та діаквопохідні DACH-платини, поряд з деякими неактивними кон'югатами.

Платина виводиться переважно із сечею протягом перших 48 годин після введення. До 5-го дня приблизно 54 % усієї дози виявляється в сечі та менше 3% – у фекаліях.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю спостерігалось статистично значуще зменшення кліренсу з $17,6 \pm 2,18$ л/год до $9,95 \pm 1,91$ л/год разом зі статистично значущим зменшенням об'єму розподілу з $330 \pm 40,9$ до $241 \pm 36,1$ л. Вплив тяжкої форми ниркової недостатності на кліренс платини у достатній мірі не оцінювався.

Вплив ниркової недостатності на розподіл оксаліплатину вивчали у пацієнтів із різним ступенем порушення ниркової функції. Оксаліплатин вводився в дозі 85 мг/м² пацієнтам

контрольної групи з нормальною функцією нирок ($CL_{Cr} > 80$ мл/хв, $N = 12$) і пацієнтам з легким ($CL_{Cr} 50 - 80$ мл/хв, $N = 13$) та середнім ступенем ($CL_{Cr} 30-49$ 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, $N = 5$). Медіана експозиції препарату становила 9, 4, 6 і 3 цикли відповідно, а фармакокінетичні дані під час циклу 1 були отримані у 11, 13, 10 і 4 пацієнтів, відповідно.

Спостерігалось збільшення показників AUC платини в ультрафільтраті плазми (УФП) та зниження загального і ниркового кліренсу (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 ниркової функції порівняно з нормальною функцією нирок для AUC 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 становив 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) і 0,21 (0,15; 0,29), а V_{ss} - 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) і 0,27 (0,20; 0,36) для пацієнтів з легким, середнім та тяжким ступенем ниркової недостатності. Таким чином, загальний кліренс з організму 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 зменшився у пацієнтів з 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 те, що кількість пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією була невеликою, ці дані викликають занепокоєння стосовно пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня і їх слід неодмінно брати до уваги, призначаючи оксаліплатин пацієнтам з нирковою недостатністю (дивіться розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливі заходи безпеки»).

Клінічні характеристики.

Показання. У комбінації з 5-фторурацилом та фоліною кислотою оксаліплатин рекомендується для:

- ад'ювантної терапії колоректального раку III стадії (стадія C за класифікацією Duke's) після повного видалення первинної пухлини;
- лікування метастатичного колоректального раку.

Протипоказання. Препарат протипоказаний пацієнтам:

- з підвищеною чутливістю до оксаліплатину;
- у період годування груддю;

- при мієлосупресії (кількість нейтрофілів $< 2 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$) до початку першого циклу лікування;
- при периферичній сенсорній нейропатії, що супроводжується функціональними порушеннями, до початку першого циклу лікування;
- при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (дивіться розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У хворих, які отримували разову дозу оксаліплатину 85 мг/м^2 безпосередньо до призначення 5-фторурацилу, не спостерігалось зміни фармакологічної дії 5-фторурацилу.

У ході досліджень *in vitro* не спостерігалось суттєвого заміщення оксаліплатину, зв'язаного з білками плазми такими лікарськими засобами: еритроміцин, саліцилати, гранісетрон, паклітаксел та 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»). У разі застосування оксаліплатину одночасно з іншими лікарськими засобами, які можуть асоціюватися з виникненням рабдоміолізу, рекомендовано дотримуватися обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід уникати вакцинації живими або живими атенуйованими вакцинами пацієнтів, 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 та середнього ступеня тяжкості слід ретельно спостерігати з метою виявлення побічних реакцій та корегувати дозу залежно від рівня токсичності (дивіться розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Реакції гіперчутливості. Необхідно забезпечити особливо ретельне спостереження за пацієнтами, в анамнезі яких є прояви алергії на інші препарати, що містять платину. У разі виникнення анафілактичних реакцій під час інфузії застосування препарату слід негайно припинити та розпочати відповідне симптоматичне лікування. Повторне введення оксаліплатину таким пацієнтам 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.

Хворим, у яких під час інфузії або протягом кількох годин після проведення 2-годинної інфузії розвивається гостра гортанно-глоткова дизестезія (див. «Побічні реакції»), наступне введення препарату слід проводити не раніше ніж через 6 годин. Для запобігання виникненню такої дизестезії потрібно проінформувати пацієнта стосовно необхідності уникнення холоду та ковтання свіжої/холодної їжі і/або напоїв протягом декількох годин після застосування препарату.

Периферична нейропатія. Якщо виникають неврологічні симптоми (парестезія, дизестезія), корекція дози оксаліплатину повинна базуватися на тривалості та ступені тяжкості цих симптомів:

- якщо симптоми зберігаються більше 7 днів та непокоять пацієнта, наступну дозу оксаліплатину слід зменшити на 25 %;
- якщо парестезія без функціональних порушень зберігається до наступного циклу лікування, наступну дозу оксаліплатину слід зменшити на 25 %;
- якщо парестезія з функціональними порушеннями зберігається до наступного циклу, лікування оксаліплатином слід припинити;
- якщо ці симптоми зникають після припинення лікування оксаліплатином, можна розглянути питання про поновлення лікування.

Необхідно проінформувати пацієнтів, що симптоми сенсорної периферичної нейропатії можуть зберігатися після припинення лікування. Помірна локалізована парестезія або парестезія, що може заважати функціональній активності, може спостерігатися протягом більше 3 років після припинення ад'ювантної терапії.

Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS). Випадки виникнення синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS, також відомого як PRES (синдром зворотної задньої енцефалопатії)) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у складі комбінованої хіміотерапії. RPLS 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 RPLS підтверджується за допомогою методів візуалізації головного мозку, бажано МРТ (магнітно-резонансної томографії).

Нудота, блювання, діарея, дегідратація та гематологічні зміни. Шлунково-кишкова токсичність оксаліплатину, яка проявляється у вигляді нудоти та блювання, потребує застосування протиблювотних засобів з профілактичною та/або лікувальною метою (див. «Побічні реакції»).

Сильний пронос та/або блювання можуть призвести до зневоднення організму, паралітичної кишкової непрохідності, обструкції кишечника, гіпокаліємії, метаболічного ацидозу та

порушення функції нирок, особливо при комбінованому застосуванні оксаліплатину з фторурацилом.

5-

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

У разі розвитку гематологічної токсичності (кількість нейтрофілів $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ або кількість тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$) початок наступного курсу відкладають до встановлення допустимих рівнів гематологічних показників. Розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули слід проводити до початку терапії оксаліплатином та перед кожним наступним курсом. Мієлосупресивні ефекти препарату можуть бути адитивними відповідним ефектам одночасно застосовуваних хімотерапевтичних засобів. У пацієнтів з тяжкою та стійкою мієлосупресією відмічається високий ризик інфекційних захворювань. У пацієнтів, які отримували оксаліплатин, спостерігалися випадки сепсису, нейтропенічного сепсису та септичного шоку, в тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення будь-якого з цих явищ оксаліплатин слід відмінити.

Пацієнтів необхідно поінформувати, що в разі розвитку діареї/блювання, мукозиту/стоматиту та нейтропенії після застосування оксаліплатину та 5-фторурацилу слід негайно звернутися до лікаря для отримання належного лікування цих симптомів.

У разі розвитку мукозиту/стоматиту, що супроводжується або не супроводжується нейтропенією, наступне введення препарату слід відкласти, поки прояви мукозиту/стоматиту не зменшаться і не досягнуть I ступеня тяжкості або нижче та/або до встановлення кількості нейтрофілів $>1,5 \times 10^9/\text{л}$. Якщо оксаліплатин комбінують з 5-фторурацилом (з фоліною кислотою або без неї), у зв'язку з токсичністю 5-фторурацилу зазвичай рекомендується корекція його дози.

При діареї 4-го ступеня (за класифікацією BOO3), нейтропенії 3-4 ступеня (кількість нейтрофілів $<1 \times 10^9/\text{л}$), фебрильній нейтропенії (підвищення температури тіла з невідомої причини без клінічно або мікробіологічно документованої інфекції при абсолютному числі нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$), окремому підвищенні температури тіла $>38,3^\circ\text{C}$ або стійкому підвищенні температури тіла $>38^\circ\text{C}$ протягом більш ніж 1 години, тромбоцитопенії 3-4 ступеня (кількість тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$) при зниженні дози 5-фторурацилу також необхідно знизити дозу оксаліплатину на 25 %.

Легеневі прояви. У разі виникнення респіраторних симптомів неясної етіології, таких як непродуктивний кашель, диспное, крепітація або легеневі інфільтрати на рентгенограмі, необхідно припинити лікування оксаліплатином до виключення інтерстиційного пневмоніту або фіброзу легень шляхом проведення додаткових обстежень легень (див. розділ «Побічні реакції»).

Розлади з боку крові. Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) є небезпечною для життя побічною реакцією (частота якої не визначена). Оксаліплатин слід відмінити при перших ознаках, які можуть вказувати на мікроангіопатичну гемолітичну анемію, таких як швидке зниження рівня гемоглобіну при супутній тромбоцитопенії або підвищення рівнів білірубину, креатиніну, сечовини крові або ЛДГ. Ниркова недостатність може бути необоротною після відміни препарату та потребує проведення діалізу.

У зв'язку з лікуванням оксаліплатиною відмічалися випадки дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром), в тому числі летальні. 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 тощо, необхідно здійснювати особливо ретельний нагляд.

Подовження інтервалу QT. Подовження інтервалу QT може підвищувати ризик виникнення шлуночкових аритмій, в 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 призначення 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 з порушеннями електролітної рівноваги, такими як гіпокаліємія, гіпокальціємія або гіпомагніємія.

Рабдоміоліз. У пацієнтів, які отримували оксаліплатин, було зареєстровано випадки рабдоміолізу, в тому числі летальні. У разі виникнення болю у м'язах та набряку м'язів у поєднанні зі слабкістю, підвищенням температури тіла або потемнінням сечі оксаліплатин необхідно відмінити. При підтвердженні діагнозу рабдоміолізу слід призначити відповідне лікування. У разі одночасного застосування з оксаліплатиною 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 / кровотечі та перфорації виразок шлунково-кишкового тракту. Лікування оксаліплатиною може призводити до виникнення виразок шлунково-кишкового тракту та потенційних ускладнень, таких як кровотечі та перфорації шлунково-кишкового тракту, які можуть мати летальний наслідок. У разі виникнення виразки шлунково-кишкового тракту необхідно відмінити оксаліплатин і розпочати відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Імуносупресивні ефекти/Підвищена сприйнятливість до інфекцій. Введення живих або живих атенуйованих вакцин пацієнтам, імунітет яких послаблений хіміотерапевтичними засобами, може спричинити серйозні або смертельні інфекції. Вакцинації живими вакцинами слід уникати у пацієнтів, які отримують оксаліплатин. Вбиті або інактивовані вакцини можуть бути введені; однак, відповідь на ці вакцини може бути зниженою.

Печінкові прояви. 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 препарату.

Контрацепція у чоловіків та жінок репродуктивного віку.

Через потенційні генотоксичні ефекти оксаліплатину необхідно вживати відповідні контрацептивні заходи під час та після припинення терапії.

Враховуючи тривалу елімінацію препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»), як запобіжний захід рекомендується продовжувати контрацепцію

протягом 15 місяців після припинення лікування у жінок репродуктивного віку та протягом 12 місяців після припинення лікування у чоловіків (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Фертильність у чоловіків та жінок.

Пацієнтам чоловічої статі рекомендується зберегти сперму перед початком лікування, оскільки оксаліплатин може мати антифертильний ефект, який може бути незворотним (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інші застереження. У разі введення оксаліплатину інтраперитонеальним шляхом (що не є шляхом введення, рекомендованим інструкцією для застосування препарату) може виникнути перитонеальна кровотеча.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція у чоловіків та жінок репродуктивного віку

Через потенційну генотоксичну дію оксаліплатину необхідно вживати відповідних заходів контрацепції під час та після припинення терапії.

Зважаючи на тривалий період виведення препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»), як застережний захід рекомендується продовжувати застосовувати належні засоби контрацепції після закінчення лікування: жінкам репродуктивного віку - протягом 15 місяців, чоловікам - протягом 12 місяців.

Вагітність. На даний час немає даних стосовно безпеки застосування оксаліплатину для лікування вагітних жінок. При випробуваннях на тваринах спостерігалась репродуктивна токсичність. Таким чином, оксаліплатин не слід призначати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептиви.

Питання про призначення оксаліплатину для лікування вагітної може розглядатися лише після чіткого інформування пацієнтки про ризик для плода та отримання її згоди.

Годування груддю. Проникнення оксаліплатину в грудне молоко не вивчалось. Під час лікування оксаліплатином годування груддю протипоказано.

Фертильність у пацієнтів жіночої та чоловічої статі. Оксаліплатин може негативно впливати на фертильність.

Чоловікам до початку лікування слід рекомендувати звернутися за консультацією щодо кріоконсервації сперми, оскільки оксаліплатин може негативно впливати на фертильність, а наслідки такого впливу можуть бути необоротними (див. розділ «Особливості застосування»).

Після лікування оксаліплатином пацієнтам, які планують вагітність, рекомендується звернутися за генетичною консультацією.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дія на здатність керувати автомобілем не вивчалася. Проте оскільки прийом оксаліплатину підвищує ризик виникнення запаморочення, нудоти, блювання та інших неврологічних симптомів, що впливають на ходьбу і рівновагу, лікування може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем.

На здатність пацієнтів керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами можуть впливати порушення зору, зокрема тимчасова втрата зору (проходить після припинення терапії). Таким чином, пацієнтів необхідно попереджати про можливий

вплив цих проявів на здатність керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для лікування дорослих.

Рекомендована доза оксаліплатину при призначенні ад'ювантної терапії становить 85 мг/м² внутрішньовенно, цю ж дозу вводять повторно кожні два тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину при лікуванні метастатичного колоректального раку становить 85 мг/м² внутрішньовенно, яку вводять повторно кожні два тижні до припинення прогресування захворювання або до появи ознак непереносимої токсичності.

Дозу потрібно коригувати відповідно до індивідуальної переносимості препарату (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Оксаліплатин слід завжди вводити раніше, ніж фторопіримідини, наприклад перед введенням 5-фторурацилу.

Оксаліплатин вводять у вигляді 2-6 годинної внутрішньовенної інфузії розведеним у 250-500 мл 5 % розчину глюкози (50 мг/мл) для отримання концентрації від 0,2 мг/мл до 0,7 мг/мл; 0,7 мг/мл відповідає найвищій концентрації, що застосовується у клінічній практиці, при дозі оксаліплатину 85 мг/м².

Оксаліплатин переважно вводять у комбінації з безперервною інфузією 5-фторурацилу.

Для схеми лікування, що повторюється кожні два тижні, рекомендується комбінувати болюсне введення та безперервну інфузію 5-фторурацилу.

Особливі категорії пацієнтів. Хворі з порушенням функції нирок. Оксаліплатин забороняється застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (дивіться розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Для пацієнтів з легким та середнім порушенням ниркової функції рекомендована доза оксаліплатину становить 85 мг/м² (дивіться розділи «Особливі заходи безпеки» та

«Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Печінкова недостатність. Під час дослідження I фази за участю пацієнтів із печінковою недостатністю різного ступеня частота та тяжкість гепатобіліарних розладів була пов'язана із прогресуванням захворювання та порушенням функції печінки, що існували.

У ході клінічних досліджень не проводилась спеціальна корекція доз для хворих з порушенням функції печінки.

Пацієнти літнього віку. Не спостерігалось збільшення токсичності оксаліплатину при його застосуванні як монотерапії або в комбінації з 5-фторурацилом у хворих віком понад 65 років. Таким чином, немає необхідності у спеціальній корекції доз для пацієнтів літнього віку.

Діти. Відповідних показань для застосування оксаліплатину дітям не існує. Ефективність застосування оксаліплатину як монотерапії дітям із солідними пухлинами не була встановлена (дивіться розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Спосіб застосування.

Перед введенням оксаліплатин слід розводити. Для розведення концентрату для приготування розчину для інфузії слід застосовувати лише рекомендований розчинник – розчин глюкози 5 %.

Оксаліплатин застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії. Застосування препарату не потребує гіпергідратації.

Оксаліплатин, розведений у 250-500 мл 5 % розчину глюкози (50 мг/мл) для отримання концентрації не менше 0,2 мг/мл, вводять у центральну або периферичну вену протягом 2-6 годин.

Інфузія оксаліплатину повинна завжди проводитися раніше, ніж інфузія 5-фторурацилу.

У разі утворення гематоми в місці ін'єкції введення препарату потрібно негайно припинити.

Інструкції щодо застосування та утилізації. При приготуванні розчинів оксаліплатину необхідно дотримуватись застережних заходів, як і при роботі з іншими потенційно токсичними речовинами.

Поводження з цією цитотоксичною речовиною вимагає від медичного персоналу дотримання всіх застережних заходів для гарантії захисту працівника та його оточення.

Приготування розчинів для ін'єкцій цитотоксичних речовин повинен здійснювати досвідчений спеціаліст, обізнаний із особливостями застосування цих лікарських засобів, з дотриманням умов, що гарантують захист навколишнього середовища та насамперед персоналу, який працює з цими лікарськими засобами. Необхідна наявність спеціально призначеної ділянки для здійснення підготовчих операцій. У відведеній для цього ділянці заборонено палити, вживати їжу або напої.

Персонал повинен бути забезпечений відповідними матеріалами для роботи з лікарським засобом, медичними халатами зі значно довшими рукавами, захисними масками, головними уборами, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, захисними покриттями для робочого місця, контейнерами та пакетами для збору відходів.

Особлива обережність необхідна при контакті з екскрементами та блювотними масами хворого.

Слід попередити вагітних жінок про необхідність уникнення роботи з цитотоксичними речовинами.

З будь-якою пошкодженою упаковкою необхідно поводитись із дотриманням цих застережних заходів та вважати її забрудненими відходами. Забруднені відходи необхідно спалювати в твердих зафіксованих контейнерах з відповідним маркуванням (див. «Утилізація»).

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

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

Спеціальні застережні заходи щодо введення.

- Ніколи не застосовуйте препарат у нерозведеному вигляді.
- Використовувати лише рекомендований розчинник.

Інструкція щодо застосування з фоліноювою кислотою (динатрію фолінатом або кальцію фолінатом).

Внутрішньовенна інфузія оксаліплатину 85 мг/м² у 250-500 мл 5 % розчину глюкози проводиться в той же самий час, що і внутрішньовенна інфузія фолінової кислоти у 5 % розчині глюкози. Вона триває від 2 до 6 годин і проводиться за допомогою Y-подібної інфузійної системи з розвилкою безпосередньо перед місцем інфузії.

Ці два лікарські засоби не можна змішувати в одному ін'єкційному мішку. Фолінова кислота не повинна містити триметамол як допоміжну речовину. Її потрібно розводити тільки 5 % розчином глюкози і ніколи не застосовувати для цього лужні розчини або натрію хлорид чи розчини, що містять хлориди.

Інструкція щодо застосування з 5-фторурацилом.

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.

Для отримання додаткової інформації стосовно препаратів, які можна комбінувати з оксаліплатином, звертайтеся до загальної характеристики лікарського засобу відповідного виробника.

Перед застосуванням проводять візуальний контроль концентрату для розчину для інфузій. Можна застосовувати лише прозорий розчин, без часток.

Препарат з флакона призначений лише для одноразового застосування. Будь-який невикористаний розчин підлягає знищенню.

Розведення перед інфузією. Відбирають з флакона необхідну кількість концентрату для приготування розчину та розводять у 250-500 мл 5 % розчину глюкози для отримання концентрації оксаліплатину від 0,2 мг/мл до 0,7 мг/мл. Фізична та хімічна стабільність оксаліплатину продемонстрована при концентрації від 0,2 мг/мл до 2 мг/мл.

Вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Після розведення 5 % розчином глюкози фізико-хімічна стабільність розчину зберігається 48 годин при температурі від 2 до 8 °С або 24 години при температурі 25 °С.

Проте, з мікробіологічної точки зору, готовий розчин слід використати одразу.

Якщо розчин не був введений одразу ж після приготування, відповідальність за дотримання умов та терміну зберігання несе виключно спеціаліст, що застосовує розчин. Термін зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °С, якщо розведення проводилось із дотриманням правил асептики, в контрольованих та стандартизованих умовах.

Інфузійний розчин слід використати негайно. Перед застосуванням розчину проводять його візуальний контроль. Можна застосовувати лише прозорий розчин без часток.

Ніколи не використовувати розчини, які містять хлориди, або розчин хлориду натрію для розведення.

Сумісність розчину оксаліплатину для інфузій тестувалась зі стандартними ПВХ-системами для введення.

Інфузія. Застосування оксаліплатину не потребує прегідратації. Оксаліплатин, розведений у 250-500 мл 5 % розчину 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-фторурацилом інфузія оксаліплатину повинна передувати введенню 5-фторурацилу.

Утилізація. Будь-які залишки препарату та всі предмети, які використовували для розчинення та введення оксаліплатину, необхідно знищити відповідно до стандартної процедури утилізації цитотоксичних відходів, беручи до уваги діючі нормативні акти стосовно знищення токсичних відходів.

Діти. Препарат призначений для застосування тільки дорослими. Відповідних показань для застосування оксаліплатину дітям не існує. Ефективність застосування оксаліплатину як монотерапії дітям із солідними пухлинами не була встановлена (дивіться розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Передозування. Антидот оксаліплатину невідомий. У разі передозування можна очікувати посилення вираженості побічних ефектів. Необхідно здійснювати гематологічний контроль одночасно з симптоматичним лікуванням інших проявів інтоксикації.

Побічні реакції.

При комбінованій терапії оксаліплатином та 5-фторурацилом / фоліною кислотою (5-ФУ/ФК) найчастіше спостерігалися гастроінтестинальні побічні ефекти (діарея, нудота, блювання та мукозит), гематологічні розлади (нейтропенія, тромбоцитопенія) та неврологічні синдроми (гостра та дозозалежна сенсорна периферична нейропатія). Ці побічні ефекти загалом частіше спостерігалися та характеризувалися більш тяжким перебігом при комбінації оксаліплатину з 5-ФУ/ФК, ніж при терапії тільки 5-ФУ/ФК.

Побічні ефекти, зазначені в таблиці 7, спостерігалися в ході клінічних досліджень та отримані в результаті постмаркетингового досвіду.

Частота побічних ефектів, зазначених у таблиці 7, визначалась за допомогою таких критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($\geq 1/10\ 000$), невідомо (не можна визначити на основі доступних даних).

Таблиця 7

Класи систем органів	Побічні реакції за частотою			
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Лабораторні дослідження	Підвищення рівнів печінкових ферментів Підвищення рівня лужної фосфатази у крові Підвищення рівня білірубину у крові Підвищення рівня ЛДГ у крові Збільшення маси тіла (при ад'ювантній терапії)	Підвищення рівня креатиніну Втрата маси тіла (при лікуванні метастатичного раку)		
Травми, отруєння та процедурні ускладнення		Падіння		
Розлади з боку крові та лімфатичної системи*	Анемія Нейтропенія Тромбоцитопенія Лейкопенія Лімфопенія	Фебрильна нейтропенія		Імуноалергічна тромбоцитопенія Гемолітична анемія
Розлади з боку нервової системи*	Периферична сенсорна нейропатія Сенсорні розлади Порушення смаку Головний біль	Запаморочення Неврит рухового нерва Менінгізм		Дизартрія Синдром зворотної задньої лейкоенцефало-патії (PRES) (див. розділ «Особливі заходи безпеки»)

Розлади з боку органів зору		Кон'юнктивіт Розлади зору		Тимчасове зниження гостроти зору Розлади поля зору Оптичний неврит Тимчасова втрата зору, яка проходить після припинення терапії
Розлади з боку органів слуху			Ототоксичність	Глухота
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та медіастинальні розлади	Диспное Кашель Носова кровотеча	Гикавка Емболія легеневої артерії		Гострі інтерстиційні захворювання легень, іноді летальні Легеневий фіброз**
Гастроінтести-нальні розлади*	Нудота Діарея Блювання Стоматит/мукозит Біль у животі Запор	Диспепсія Гастроезофаг-альний рефлюкс Шлунково-кишкова кровотеча Ректальна кровотеча	Парез кишечника Обструкція кишечника	Коліт, включаючи діарею, спричинену <i>Clostridium difficile</i> , діарея Панкреатит
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи		Гематурія Дизурія Порушення частоти сечовипускання		
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Розлади з боку шкіри Алопеція	Лущення шкіри (наприклад долонно-підшовний синдром) Еритематозний висип Висип Гіпергідроз Розлади з боку нігтів		
Розлади з боку опорно-рухового апарату	Біль у спині	Артралгія Біль у кістках		
Розлади з боку метаболізму та харчування	Анорексія Гіперглікемія Гіпокаліємія Гіпернатріємія	Дегідратація Гіпокальціємія	Метаболічний ацидоз	
Інфекції та інвазії*	Інфекції	Риніт Інфекції верхніх дихальних шляхів Нейтропенічний сепсис	Сепсис	
Розлади з боку судин		Кровотеча Гіперемія Тромбофлебіт глибоких вен Артеріальна гіпертензія Тромбоемболія.		

Загальні розлади та стан місця введення	Втомлюваність Гарячка Астенія Біль Реакція у місці ін'єкції			
Розлади з боку імунної системи*	Алергія / алергічна реакція			
Психічні розлади		Депресія Безсоння	Нервозність	

* Дивіться докладну інформацію у розділі, наведеному нижче.

** Дивіться розділ «Особливості застосування».

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

Дуже часті алергія / алергічна реакція, 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, артеріальну гіпотензію, відчуття болю у грудній клітці та анафілактичний шок, або анафілактоїдні реакції. Повідомлялося про реакції гіперчутливості сповільненого типу, які виникали через кілька годин або навіть днів після інфузії.

Дуже часто спостерігається підвищення температури тіла, озноб (тремтіння) як інфекційного походження (з появою фебрильної нейтропенії або без), 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 «Особливі заходи безпеки»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Таблиця 8

Частота розвитку побічних реакцій у пацієнтів (%), за ступенями

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м ² кожні 2 тижні	Лікування метастазів			Ад'ювантна терапія		
	Усі ступені	Ступінь 3	Ступінь 4	Усі ступені	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	3,6	1,4	0,7	0,7	0
-----------------------	---	-----	-----	-----	-----	---

Рідко (>1/10 000, <1/1000): дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові (ДВЗ-синдром), в тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): гемолітичний уремичний синдром; аутоімунна панцитопенія; панцитопенія; вторинний лейкоз.

Інфекційні та паразитарні захворювання.

Частота розвитку побічних реакцій у пацієнтів (%), за ступенями

Таблиця 9

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м ² кожні 2 тижні	Лікування метастазів Всі ступені	Ад'ювантна терапія Всі ступені
Сепсис (в тому числі нейтропенічний сепсис)	1,5	1,7

Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): септичний шок, в тому числі з летальним наслідком.

Розлади з боку імунної системи.

Таблиця 10

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 (з невідомою частотою): реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Розлади з боку нервової системи. Неврологічна токсичність оксаліплатину залежить від дози. Вона головним чином проявляється у вигляді сенсорних периферичних нейропатій, для яких характерна дизестезія та/або парестезія кінцівок, що супроводжуються або не супроводжуються судомами, які часто спричинені холодом. Ці симптоми спостерігаються приблизно у 95 % хворих, які отримують лікування. Тривалість цих симптомів, регресія яких зазвичай настає між курсами лікування, зростає при збільшенні кількості курсів лікування.

Залежно від тривалості симптомів, таких як біль та/або функціональні порушення (див. розділ «Особливості застосування»), необхідна корекція дози або навіть відміна лікування. Таке

функціональне порушення, як складність виконання точних рухів, є можливим наслідком порушення сенсорних функцій. Ризик виникнення стійких симптомів для кумулятивної дози близько 850 мг/м² (тобто 10 курсів) становить приблизно 10 %, для кумулятивної дози 1020 мг/м² (тобто 12 курсів) – приблизно 20 %.

У більшості випадків спостерігається позитивна динаміка неврологічної симптоматики або повне зникнення симптомів на момент припинення лікування.

Через шість місяців після припинення ад'ювантної терапії колоректального раку у 87 % пацієнтів симптоми не спостерігалися або проявлялись у легкій формі. Через 3 роки і більше у близько 3 % пацієнтів була виявлена або стійка локалізована парестезія помірного ступеня тяжкості (2,3 %), або парестезія, яка може заважати функціональній активності (0,5 %).

Повідомлялося про гострі нейросенсорні порушення. Ці симптоми розпочинаються протягом кількох годин після введення препарату та часто виникають у результаті дії холоду. Вони характеризуються минущою парестезією, дизестезією та гіпостезією. Цей гострий синдром фаринголарингеальної дизестезії, частота прояву якого за оціночними даними становить від 1 до 2 %, характеризується суб'єктивним відчуттям дисфагії або диспное / відчуття ядухи без жодних об'єктивних ознак респіраторного дистрес-синдрому (не супроводжується ціанозом або гіпоксією); або ларингоспазму, або бронхоспазму (без стридору або свистячого дихання).

Хоча у таких випадках призначалися антигістамінні препарати та бронходилататори, ці симптоми швидко минають, навіть при відсутності лікування. Подовження часу інфузії протягом наступних курсів сприяє зменшенню частоти проявів даного синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Спостерігалися й інші симптоми: спазми щелеп, м'язовий спазм, мимовільні скорочення м'язів, міоклонуси, розлади координації рухів, порушення ходи, атаксія, порушення рівноваги, стиснення глотці або грудній клітці, пригніченість, дискомфорт та біль. Більше того, одночасно або окремо можливе ураження краніальних нервів у вигляді птозу повік, диплопії, афонії, дисфонії, хрипоти, що іноді називають паралічем голосових зв'язок, дизестезії язика або дизартрії, яку іноді називають афазією, невралгії трійчастого нерва, болі в обличчі або очах, зниження гостроти зору, розлади поля зору.

Інші неврологічні симптоми, такі як дизартрія, втрата глибоких сухожильних рефлексів та симптом Лермітта, спостерігалися під час лікування оксаліплатином. Також були поодинокі випадки неврити зорового нерва.

Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): судоми, ішемічні і геморагічні цереброваскулярні порушення, падіння.

Розлади з боку серця. Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): подовження інтервалу QT, яке може призводити до виникнення шлуночкових аритмій, в тому числі поліморфної шлуночкової тахікардії (torsade de pointes), яка може мати летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»), гострий коронарний синдром, включаючи інфаркт міокарда, коронарний артеріоспазм і стенокардія у пацієнтів, які отримували Оксаліплатин у поєднанні з 5-FU або бевацизумабом.

Розлади з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння. Побічні реакції, які

спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): ларингоспазм; пневмонія і бронхопневмонія, в тому числі з летальним наслідком.

Гастроінтестинальні розлади.

Таблиця 11

Частота розвитку побічних реакцій у пацієнтів (%), за ступенями

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м ² кожні 2 тижні	Лікування метастазів			Ад'ювантна терапія		
	Усі ступені	Ступінь 3	Ступінь 4	Усі ступені	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	6	1	47,2	5,3	0,5
Мукозит/стоматит	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Показане лікування або профілактичний прийом потужних протиблювотних засобів.

Тяжкий пронос/блювання можуть призвести до зневоднення, паралітичної непрохідності кишечника, закупорки кишечника, гіпокаліємії, метаболічного ацидозу та ниркової недостатності, особливо при комбінованому застосуванні оксаліплатину з 5-фторурацилом.

Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): ішемія кишечника, в тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»), езофагіт.

Виразки та перфорації шлунково-кишкового тракту, які можуть бути летальними (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепатобіліарні розлади. Дуже рідко ($\leq 1/10\ 000$): синдром обструкції синусоїдів печінки, відомий також як венооклюзійний печінковий синдром, або патологічні відхилення, пов'язані з ним, які включають пеліоз печінки, вузлову регенеративну гіперплазію та перисинусоїдальний фіброз. Клінічними проявами можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення рівня трансаміназ.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): рабдоміоліз, в тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи. Дуже рідко ($\leq 1/10\ 000$): гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиційний нефрит і гостра ниркова недостатність.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): лейкоцитокластичний васкуліт.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Несумісність.

Ніколи не змішуйте розведений препарат з іншими лікарськими засобами в одному флаконі або системі для інфузій, не вказаними в інструкції для медичного застосування.

Не застосовувати одночасно з лужними лікарськими засобами або середовищами (особливо з 5-фторурацилом, лужними розчинами, трометамолом та лікарськими засобами, що містять фолінову кислоту та трометамол як допоміжні речовини).

Лужні розчини та препарати негативно впливають на стабільність оксаліплатину.

Не розводити сольовими розчинами, що містять хлориди (включаючи хлориди Са, К та Na).

Не змішувати з іншими лікарськими засобами в одному і тому ж флаконі для інфузії чи системі для внутрішньовенного вливання.

Не використовувати ін'єкційні засоби, що містять алюміній.

Упаковка.

№ 1: по 10 мл концентрату, що містять 50 мг оксаліплатину, у флаконі; в піддоні, запаяному кришкою, в картонній коробці.

№ 1: по 20 мл концентрату, що містять 100 мг оксаліплатину, у флаконі; в піддоні, запаяному кришкою, в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Тільки для застосування в стаціонарі фахівцями з онкології.

Виробник.

Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Брюнінгштрассе 50, Індустріпарк Хьохст, 65926 Франкфурт-на-Майні, Німеччина.