

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 Амакса – антинеопластичний лікарський засіб, що належить до нового класу сполук на основі платини, які містять комплекс атому платини з 1,2-діаміноциклогексаном (ДАЦГ) та оксалатну групу.

Оксаліплатин Амакса являє собою єдиний енантіомер (SP-4-2)-[(1R,2R)-циклогексан-1,2-діамін-kN, kN ϕ] [етандіоат(2-)-kO¹, kO²] платини.

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

Спостерігається як *in vitro*, так і *in vivo* синергічна цитотоксична дія у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ).

Дослідження механізму дії оксаліплатину, хоча і не до кінця ще поясненого, демонструють, що

водні похідні, які утворюються внаслідок біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК з утворенням як між-, так і внутрішньоланцюгових перехресних зв'язків, що призводить до порушення синтезу ДНК, що зумовлює цитотоксичну та протипухлинну дію.

У пацієнтів з метастазуючим колоректальним раком повідомлялось про ефективність оксаліплатину (85 мг/м² кожні 2 тижні) у поєднанні з 5-ФУ/фоліновою кислотою (ФК) у трьох клінічних дослідженнях:

- У дослідженні EFC2962 першої лінії лікування III фази з двома групами порівняння 420 пацієнтів були довільно розподілені або для лікування тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N=210), або для комбінованого лікування оксаліплатином з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=210).
- У порівняльному дослідженні EFC4584 III фази за участю трьох груп пацієнтів, які одержували лікування раніше, пацієнти у кількості 821 особа з резистентністю до комбінованого лікування іринотеканом (CPT-11) 5-ФУ/ФК були довільно розподілені для лікування тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N=275), оксаліплатином як монотерапією (N=275), або лікування комбінацією оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=271).
- Неконтрольоване дослідження EFC2964 II фази включало пацієнтів із резистентністю до лікування тільки 5-ФУ/ФК, які в рамках дослідження одержували комбіноване лікування оксаліплатином та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=57).

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

Таблиця 1

Рівень клінічної ефективності 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	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)	NA*	23 (13-36)	NA*
Відповідь оцінювалася кожні 12 тижнів			

NA* – не застосовується.

Таблиця 2

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

Медіана ВБП/ЧДП місяці (ДІ 95 %) незалежний радіологічний контроль (ІТТ-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		
<u>Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування EFC4584 (ЧДП) (нечутливі до СРТ-11 5-ФУ/ФК)</u>	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Логранговий критерій P <0,0001		
<u>Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування EFC2964 (нечутливі до 5-ФУ/ФК)</u>	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 %) (ІТТ-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		
<u>Пацієнти, які раніше отримували лікування EFC4584</u> (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		
<u>Пацієнти, які раніше отримували лікування EFC2964</u> (нечутливі до 5-ФУ/ФК)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

NA* - не застосовується.

Серед пацієнтів, які одержували лікування раніше (EFC4584) і мали симптоми на початку лікування, більша частина після лікування оксаліплатином та 5-ФУ/ФК відчували значне покращення симптомів, пов'язаних із захворюванням, порівняно з пацієнтами, які одержували лікування тільки 5-ФУ/ФК (27,7 % проти 14,6 %, P = 0,0033).

Серед пацієнтів, які не одержували 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 болю були загалом кращі у контрольній групі та гірші за показниками нудоти і блювання у групі лікування оксаліплатином. 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 доволі розподілені після повної резекції первинної пухлини раку товстого кишечника або для лікування тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N = 1123 (B2/C = 448/675)), або для комбінованого лікування оксаліплатином та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) =

451/672).

Таблиця 4

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

Група лікування	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 становила 44,2 місяця (усі пацієнти спостерігались впродовж щонайменше 3 років після завершення лікування).

Дослідження продемонструвало загальну значущу перевагу з точки зору 3-річної виживаності без ознак захворювання для групи лікування комбінацією оксаліплатину та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4) порівняно з лікуванням тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2).

Таблиця 5

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

Стадія хвороби	Стадія II (B2 за класифікацією Дьюка)		Стадія III (C за класифікацією Дьюка)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Лікувальна група				
Відсоток хворих із 3-річним виживанням без ознак 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 (ІТТ-аналіз).

На час проведення аналізу 3-річного виживання без ознак 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.

Монотерапія оксаліплатином оцінювалася для педіатричної групи у двох дослідженнях I фази (69 пацієнтів) і двох дослідженнях II фази (166 пацієнтів). У цілому лікування отримували 235 педіатричних пацієнтів (віком від 7 місяців до 22 років) із твердими пухлинами. Ефективність монотерапії оксаліплатином у педіатричних групах лікування встановлена не була. Набір в обох дослідженнях II фази було зупинено через відсутність відповіді пухлини.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика окремих активних сполук не вивчалася. Фармакокінетика ультрафільтрованої платини, представленої сумішшю всіх вільних, активних та неактивних молекул платини, після двогодинної інфузії оксаліплатину в дозі 130 мг/м² кожні 3 тижні (від 1 до 5 циклів) та оксаліплатину в дозі 85 мг/м² 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/м² кожні 2 тижні або у дозі 130 мг/м² кожні 3 тижні

Доза	C _{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₄₈ (мкг·г/мл)	AUC (мкг·г/мл)	t _{1/2α} (год)	t _{1/2β} (год)	t _{1/2γ} (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 AUC₀₋₄₈ та C_{max} були визначені під час 3 циклу (85 мг/м²) або 5 циклу (130 мг/м²).

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

Значення C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} та CL були визначені методом некомпартментного аналізу.

Значення t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} були визначені методом компартментного аналізу (об'єднані цикли 1 – 3).

Наприкінці двогодинної інфузії 15 % застосованої платини наявні у системному кровообігу, решта 85 % швидко розподіляються у тканинах або виводяться із сечею. Необоротне зв'язування з еритроцитами та білками плазми крові призводить до періодів напіввиведення у цих середовищах, близьких до природного обігу еритроцитів та альбуміну сироватки. Після застосування 85 мг/м² кожні 2 тижні або 130 мг/м² кожні 3 тижні накопичення в ультрафільтраті плазми не спостерігалось, і фаза плато досягалась у даному середовищі в 1 циклі. Внутрішньосуб'єктна та міжсуб'єктна варіабельність в цілому є низькою.

Вважається, що біотрансформація *in vitro* є результатом неферментного розпаду, і не існує доказів опосередкованого цитохромом P450 метаболізму діаміноциклогексанового (DACH) кільця.

Оксаліплатин в організмі пацієнтів піддається екстенсивній біотрансформації, наприкінці двогодинної інфузії лікарський засіб у незміненому вигляді в ультрафільтраті плазми знайдено не було. Пізніше у системному кровообігу було ідентифіковано декілька продуктів цитотоксичної біотрансформації, зокрема монохлор-, дихлор- і діаквапохідних DACH-платини, разом із низькою неактивних кон'югатів.

Платина виводиться переважно із сечею, кліренс відбувається в основному впродовж перших 48 годин після застосування. На 5-й день приблизно 54 % загальної дози виводиться із сечею і <3 % з калом.

У пацієнтів із нирковою недостатністю кліренс значуще зменшувався зі $17,6 \pm 2,18$ 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 не оцінювався достатньою мірою.

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 ($\text{CLcr} > 80$ мл/хв, $N = 12$) і пацієнтам з легким ($\text{CLcr} =$ від 50 до 80 мл/хв, $N = 13$) та середнім ступенем ($\text{CLcr} =$ від 30 до 49 мл/хв, $N = 11$) ниркової недостатності, а також у дозі 65 мг/м^2 пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності ($\text{CLcr} < 30$ мл/хв, $N = 5$). Медіана застосування препарату становила 9, 4, 6 і 3 цикли відповідно, фармакокінетичні дані під час 1 циклу були отримані для 11, 13, 10 і 4 пацієнтів відповідно.

Спостерігалось збільшення показників AUC платини в ультрафільтраті плазми (УФП), AUC/доза та зниження загального і 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 становив відповідно 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) і 0,21 (0,15; 0,29), а для V_{ss} відповідно 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 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 те, що кількість пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією була невеликою, ці дані викликають занепокоєння щодо пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, і їх слід неодмінно брати до уваги, призначаючи оксаліплатин пацієнтам із нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання», «Особливі заходи безпеки» та «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Оксаліплатин Амакса застосовується в комбінації із 5-фторурацилом (5-ФУ) та фоліною 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 або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- у період годування груддю;
- при мієлосупресії перед початком першого курсу лікування, за показниками вихідного рівня нейтрофілів $<2 \times 10^9/\text{л}$ та/або рівня тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$;
- при периферичній сенсорній нейропатії з функціональним погіршенням перед початком першого курсу лікування;
- при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) (див. розділ «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакокінетика»)).

Особливі заходи безпеки.

Застосування оксаліплатину обмежується медичними установами, що спеціалізуються на цитотоксичній хіміотерапії, і виконується лише під наглядом компетентного онколога.

Ниркова недостатність

За пацієнтами з легким та середнім ступенем тяжкості ниркової недостатності слід ретельно спостерігати щодо побічних реакцій, дози слід коригувати відповідно до токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакокінетика»)).

Реакції гіперчутливості

За пацієнтами з алергічними проявами в анамнезі при застосуванні інших препаратів, що містять платину, слід забезпечити спеціальне спостереження. У разі анафілактичних проявів слід негайно зупинити інфузію і розпочати відповідне симптоматичне лікування. Повторне призначення оксаліплатину таким пацієнтам протипоказано. Для усіх сполук платини повідомлялось про пережесні, іноді летальні реакції.

У разі екстравазації оксаліплатину слід негайно зупинити інфузію і розпочати звичайне місцеве симптоматичне лікування.

Неврологічні симптоми

Слід ретельно контролювати неврологічну токсичність оксаліплатину, особливо якщо препарат

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 протягом кількох годин після 2-годинної інфузії розвивається гостра гортанно-глоткова дизестезія (див. розділ «Побічні реакції»), наступну інфузію оксаліплатину необхідно здійснювати впродовж 6 годин. Для запобігання виникненню дизестезії потрібно проінформувати пацієнта щодо необхідності уникнення холоду та ковтання свіжої/холодної їжі і/або напоїв протягом декількох годин після застосування препарату.

Периферична нейропатія

Якщо проявляються неврологічні симптоми (парестезія, дизестезія), рекомендується нижчезазначене коригування дозування оксаліплатину відповідно до тривалості і серйозності симптомів:

- якщо симптоми тривають довше ніж 7 днів і є небезпечними, наступну дозу оксаліплатину зменшують із 85 до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія);
- якщо до наступного циклу зберігається парестезія без функціонального порушення, наступну дозу оксаліплатину зменшують з 85 до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія);
- якщо до наступного циклу зберігається парестезія із функціональним порушенням, застосування оксаліплатину припиняють;
- якщо після припинення терапії оксаліплатином стан покращується, можна розглянути питання про поновлення терапії.

Пацієнтів слід повідомити про можливість постійних симптомів периферичної сенсорної нейропатії після закінчення лікування. Обмежені помірні парестезії або парестезії, які здатні впливати на функціональну діяльність, 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 оборотної задньої енцефалопатії). RPLS – рідкісний, оборотний неврологічний стан, що швидко еволюціонує, який може включати судоми, артеріальну гіпертензію, головний біль, сплутаність свідомості, сліпоту та інші зорові і неврологічні розлади (див. розділ «Побічні реакції»). Діагноз RPLS ґрунтується на підтвердженні методами візуалізації мозку, бажано МРТ (магнітно-резонансна томографія).

Нудота, блювання, діарея, дегідратація і гематологічні зміни.

Шлунково-кишкова токсичність, що проявляється у вигляді нудоти і блювання, потребує профілактичної та/або терапевтичної протиблювальної терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Гострою діареєю/блюванням можуть бути викликані дегідратація, паралітичний ілеус, кишкова непрохідність, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз і ниркова недостатність, особливо при поєднанні оксаліплатину з 5-ФУ.

При застосуванні оксаліплатину повідомлялося про випадки ішемії кишечника, у 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 тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$) слід відкласти застосування наступного курсу терапії, поки гематологічні показники не повернуться до допустимих рівнів. Перед початком терапії і перед кожним наступним курсом слід виконувати повний аналіз крові з лейкограмою. Мієлосупресивні ефекти препарату можуть бути адитивними відповідним ефектам одночасно застосовуваних хіміотерапевтичних засобів. У пацієнтів з тяжкою та стійкою мієлосупресією відмічається 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.

Пацієнтам слід належним чином повідомити про ризик розвитку діареї/блювання, мукозиту/стоматиту і нейтропенії після застосування оксаліплатину і 5-ФУ, щоб вони могли у разі необхідності терміново зв'язатися з лікарем для відповідного лікування.

Якщо виникає мукозит/стоматит з або без нейтропенії, наступне лікування відкладається до одужання від мукозиту/стоматиту до 1 ступеня тяжкості або менше та/або поки кількість нейтрофілів не становитиме $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$.

Для оксаліплатину у комбінації з 5-ФУ (із ФК або без неї) потрібне коригування дози залежно від токсичності, пов'язаної із 5-ФУ.

У разі діареї 4 ступеня (за класифікацією BOO3), нейтропенії 3–4 ступенів (нейтрофіли $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, фебрильної нейтропенії (підвищення температури тіла з невідомої причини без клінічно або мікробіологічно підтвердженої інфекції при абсолютному числі нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, окремого підвищення температури тіла $>38,3^\circ\text{C}$ або стійкого підвищення температури тіла $>38^\circ\text{C}$ протягом більше ніж 1 години) або тромбоцитопенії 3–4 ступеня (тромбоцити $<50 \times 10^9/\text{л}$), дозу оксаліплатину слід зменшити з 85 до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія), додатково до необхідного зменшення дози 5-ФУ.

Легеневі розлади

У разі нез'ясованих респіраторних симптомів, таких як сухий кашель, задишка, крепітація або рентгенологічні легеневі інфільтрати, застосування оксаліплатину припиняють, поки подальші обстеження не виключать інтерстиційного пневмоніту та фіброзу легенів (див. розділ «Побічні реакції»).

Розлади з боку крові

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) є небезпечною для життя побічною реакцією (з невизначеною частотою). 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 крові або лактатдегідрогенази (ЛДГ). Ниркова недостатність може бути необоротною після відміни препарату 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 обумовлювати підвищений 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 електролітної рівноваги, 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 рабдоміолізу, 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 потенційних 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»).

Печінкові розлади

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.

Вагітність

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

Репродуктивна функція

У доклінічних дослідженнях оксаліплатину спостерігались генотоксичні наслідки. Тому пацієнтам чоловічої статі, які лікуються оксаліплатином, рекомендується використовувати надійні методи контрацепції під час лікування і протягом 6 місяців після лікування та

звернутися за консультацією щодо консервації сперми до початку лікування, тому що оксаліплатин може мати необоротну протизаплідну дію.

Жінкам під час лікування оксаліплатином слід користуватися ефективними методами контрацепції (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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У пацієнтів, які отримали разову дозу оксаліплатину 85 мг/м² безпосередньо перед застосуванням 5-ФУ, не спостерігалось зміни фармакологічної дії 5-ФУ.

У процесі досліджень *in vitro* не спостерігалось жодного суттєвого заміщення оксаліплатину, зв'язаного з білками плазми крові, при взаємодії з 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 «Особливі заходи безпеки»). У разі застосування оксаліплатину одночасно з іншими лікарськими засобами, які можуть асоціюватися з виникненням рабдоміолізу, рекомендовано дотримуватися обережності (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дотепер немає доступної інформації про безпеку застосування оксаліплатину вагітним жінкам. В експериментальних дослідженнях на тваринах спостерігалась репродуктивна токсичність. Отже, Оксаліплатин Амакса не рекомендується вагітним і жінкам репродуктивного віку, які не застосовують протизаплідні засоби.

Застосування оксаліплатину можна розглядати тільки після належної оцінки ризику для плода та за згодою пацієнта.

Під час лікування жінок і чоловіків, а також впродовж 4 місяців після припинення терапії для жінок і 6 місяців для чоловіків слід вживати належних протизаплідних заходів.

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

Репродуктивна функція. Оксаліплатин може мати негативний вплив на фертильність. Через потенційний генотоксичний ефект оксаліплатину слід застосовувати належні протизаплідні засоби під час лікування цим препаратом та протягом 4 місяців (у жінок) або 6 місяців (у чоловіків) після закінчення цього лікування.

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 лікування оксаліплатиною, яке призводить до підвищення ризику запаморочення, нудоти і блювання, а також інших неврологічних симптомів, які впливають на ходу і рівновагу, може призводити до незначного або помірного впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Препарат призначений тільки для лікування дорослих.

Рекомендована доза оксаліплатину для ад'ювантної терапії становить 85 мг/м² поверхні тіла (ПТ) внутрішньовенно кожні 2 тижні протягом 12 циклів терапії (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину при лікуванні метастатичного колоректального раку становить 85 мг/м² ПТ внутрішньовенно кожні 2 тижні до припинення прогресування хвороби або розвитку ознак непереносимої токсичності.

Дозування підлягає корегуванню з урахуванням індивідуальної переносимості препарату (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Оксаліплатин слід завжди вводити раніше, ніж фторпіримідини, наприклад перед введенням 5-ФУ.

Оксаліплатин Амакса 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 відповідає найвищій концентрації в клінічній практиці при дозі оксаліплатину 85 мг/м². Оксаліплатин переважно вводять у комбінації з безперервною інфузією 5-ФУ. Для схеми лікування, що повторюється кожні два тижні, рекомендується режим дозування у вигляді болюсного введення 5-ФУ та безперервної інфузії 5-ФУ.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Оксаліплатин Амакса забороняється застосовувати хворим з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакокінетика») і «Протипоказання»).

Для пацієнтів з легким та середнім ступенем ниркової недостатності рекомендована доза

оксаліплатину становить 85 мг/м² (див. розділи «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакокінетика») і «Особливі заходи безпеки»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

При дослідженні I фази за участю пацієнтів із печінковою недостатністю різного ступеня, частота та тяжкість гепатобіліарних розладів була пов'язана із розвитком хвороби і погіршеними функціональними печінковими показниками на вихідному рівні.

Під час клінічних випробувань не проводилось окремого коригування дози для пацієнтів з патологічними функціональними печінковими показниками.

Пацієнти літнього віку

При застосуванні оксаліплатину як монотерапії або у комбінації з 5-ФУ у пацієнтів віком від 65 років зростання частоти тяжкої токсичності не спостерігалось. Отже, немає необхідності у спеціальній корекції доз для пацієнтів літнього віку.

Діти

Не існує відповідного показання для застосування оксаліплатину дітьми. Ефективності монотерапії оксаліплатином для педіатричних груп з твердими пухлинами встановлено не було (див. розділ «Фармакологічні властивості» (підрозділ «Фармакодинаміка»)).

Спосіб застосування

Оксаліплатин Амакса застосовується у вигляді 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 застосування негайно припиняється.

Інструкція із застосування

Оксаліплатин Амакса перед застосуванням слід розводити. Для розведення концентрату для розчину для інфузій використовується тільки 5 % розчин глюкози.

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 препарату, 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 хворих. 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 розділ «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, препаратами фолінової кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину, і солями трометамолу інших лікарських засобів. Лужні лікарські засоби або розчини несприятливо впливають на стабільність оксаліплатину.

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

Внутрішньовенну інфузію оксаліплатину 85 мг/м² 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 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, хлорид натрію або хлоридовмісні розчини.

Інструкція для застосування 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. у відповідній короткій характеристиці властивостей лікарського засобу від виробника.

Концентрат для розчину для інфузій

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

Лікарський засіб призначений тільки для одноразового застосування. Невикористаний концентрат слід утилізувати.

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 °C і впродовж 6 годин при температурі не вище 25 °C.

З мікробіологічної точки зору, даний інфузійний препарат 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, звичайно термін зберігання не має перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °C.

Перед використанням препарат 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.

НІКОЛИ не використовувати для розведення хлорид натрію або хлоридовмісні розчини.

Сумісність розчину оксаліплатину для інфузій тестувалась зі стандартними ПВХ системами застосування.

Інфузія

Застосування оксаліплатину не потребує прегідратації.

Оксаліплатин Амакса, 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 препарату та всі предмети, які використовували для розчинення та введення оксаліплатину, необхідно знищити відповідно до стандартної процедури утилізації цитотоксичних відходів, відповідно до діючих нормативних актів.

Діти.

Препарат призначений для застосування тільки дорослими.

Передозування.

Антидот оксаліплатину невідомий. У разі передозування можливе загострення побічних реакцій. Необхідно розпочати гематологічний контроль 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 антиметастатичної та ад'ювантної терапії (що включали 416 і 1108 пацієнтів відповідно у групах лікування оксаліплатином 5-ФУ/ФК) і з досвіду постмаркетингового застосування.

За частотою побічні реакції розподілені у таблиці таким чином:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна оцінити за наявними даними).

Таблиця 7

Класи систем органів згідно з MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
--------------------------------------	------------	-------	---------	-------	------------------

Лабораторні дослідження	Підвищення рівня печінкових ферментів Підвищення рівня лужної фосфатази у крові Підвищення рівня білірубіну у крові Підвищення рівня лактатдегідрогенази крові Збільшення маси тіла (ад'ювантна терапія)	Підвищення рівня креатиніну у крові Зниження маси тіла (антиметастатична терапія)			
З боку крові та лімфатичної системи*	Анемія Нейтропенія Тромбоцитопенія Лейкопенія Лімфопенія	Фебрильна нейтропенія		Імуноалергічна тромбоцитопенія Гемолітична анемія	
З боку нервової системи*	Периферична сенсорна нейропатія Сенсорні порушення Дисгевзія Головний біль	Запаморочення Неврит рухового нерва Менінгізм		Дизартрія Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS або PRES)**	
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 дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка Кашель Носова кровотеча	Гикавка Емболія легеневої артерії		Гостра інтерстиціальна хвороба 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 <i>Clostridium difficile</i> Панкреатит	Езофагіт

З боку нирок і сечовидільної системи		Гематурія Дизурія Порушення частоти сечовипускання			
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірні реакції Алопеція	Ексфоліація шкіри (тобто синдром «долоні-стопи») Еритематозні висипання Висипання Гіпергідроз Розлади з боку нігтів			
З боку опорно-рухового апарату	Біль у спині	Артралгія Біль у кістках			
Розлади метаболізму і харчування	Анорексія Гіперглікемія Гіпокаліємія Гіпернатріємія	Дегідратація Гіпокальціємія	Метаболічний ацидоз		
Інфекції та інвазії*	Інфекція	Риніт Інфекції верхніх дихальних шляхів Нейтропенічний сепсис	Сепсис		
З боку судинної системи		Кровотеча Припливи Тромбофлебіт глибоких вен Артеріальна гіпертензія Тромбоемболія			
Розлади загального характеру та реакції у місці введення	Втомлюваність Гарячка Астенія Біль Реакції у місці ін'єкції				
З боку імунної системи*	Алергія/ алергічні реакції				
Психічні розлади		Депресія Безсоння	Нервозність		
З боку серцевої системи					Гострий коронарний синдром, включаючи інфаркт міокарда, коронарний артеріоспазм і стенокардію у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у поєднанні з 5-ФУ або бевацизумабом
Травми, отруєння і процедурні ускладнення		Падіння			

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

** Див. розділ «Особливі заходи безпеки».

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

Дуже часті алергії/алергічні реакції, що виникали переважно під час проведення інфузії та іноді завершувалися летально. До частих алергічних реакцій належать шкірні висипання (зокрема кропив'янка), кон'юнктивіт та риніт. Часті 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 спостерігається 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 «Особливі заходи безпеки»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

Таблиця 8

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
Нейтропенічний сепсис	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром), у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: гемолітичний уремичний синдром, аутоімунна панцитопенія, панцитопенія, вторинний лейкоз, кровотечі, викликані подовженням протромбінового часу та підвищенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які отримують антикоагулянти, гіпонатріємія, вагінальні кровотечі.

Інфекції та інвазії

Таблиця 9

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 постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: септичний шок, у тому числі з летальним наслідком, гінгівіт.

Розлади з боку імунної системи

Таблиця 10

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

Побічні реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період (з невідомою частотою): реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Порушення з боку нервової системи

Неврологічна токсичність оксаліплатину залежить від дози. 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 регресують між курсами лікування, зростає з кількістю циклів лікування.

Виникнення болю та/або функціонального розладу є підставою для корекції дози або навіть для припинення лікування, залежно від тривалості симптомів (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Даний функціональний розлад включає труднощі у виконанні точних рухів і є можливим наслідком сенсорного порушення. Ризик виникнення стійких симптомів для кумулятивної дози приблизно 850 мг/м² (10 курсів) становить приблизно 10 %, для кумулятивної дози 1020 мг/м² (12 курсів) – приблизно 20 %.

У більшості випадків неврологічні ознаки та симптоми зменшуються або повністю зникають з припиненням лікування. При ад'ювантній терапії раку товстої кишки 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 відзначалась персистентна локалізована парестезія помірної інтенсивності (2,3 %), або парестезія, яка могла заважати функціональній діяльності (0,5 %).

Повідомлялось про гострі нейросенсорні порушення. Вони розпочинаються у межах кількох годин після введення препарату і часто провокуються холодом. Такі прояви зазвичай

представлені тимчасовою парестезією, дизестезією і гіпестезією. Гострий синдром фаринголарингеальної дизестезії виникає у 1–2 % пацієнтів і характеризується суб'єктивними відчуттями дисфагії або задишкою/відчуттям ядухи без будь-яких об'єктивних ознак дихальної недостатності (відсутність ціанозу або гіпоксії), або ларингоспазмом чи бронхоспазмом (відсутність стридору або свистячого дихання). В таких випадках незалежно від застосування антигістамінних засобів та бронходилататорів дані симптоми швидко зникали навіть при відсутності лікування. Збільшення тривалості інфузії допомагає зменшити частоту вказаного синдрому (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Іноді спостерігаються інші симптоми: спазм щелепи, м'язовий спазм, мимовільні скорочення м'язів, міоклонуси, розлади координації, розлади ходи, атаксія, порушення рівноваги, стискування, пригніченість, дискомфорт та біль глотки або грудної клітки. Крім того, вищевказані явища можуть супроводжуватися дисфункціями краніальних нервів або вони можуть виникати у вигляді окремого явища, такого як птоз повік, диплопія, афонія, дисфонія, хриплість, яку іноді описують як параліч голосових зв'язок, аномальне відчуття 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 неврити зорового нерва.

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: судоми, ішемічні або геморагічні цереброваскулярні розлади, падіння, параліч черепно-мозкових нервів, периферичний набряк, сонливість.

Розлади з боку серця

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: 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 «Особливі заходи безпеки»).

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

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: ларингоспазм, пневмонія та бронхопневмонія, у тому числі з летальним наслідком, кровохаркання.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Таблиця 11

Оксаліплатин у комбінації та з 5-ФУ/ФК у дозі 85 мг/м ² кожні 2 тижні	Захворюваність у пацієнтів (%), за ступенем тяжкості					
	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 протиблювальними засобами.

Дегідrataція, паралітичний ілеус, кишкова обструкція, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз і ураження нирок можуть бути спричинені тяжкою діареєю/блюванням, особливо при комбінуванні оксаліплатину з 5-ФУ (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: ішемія кишечника, у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Особливі заходи безпеки»), езофагіт, метеоризм, сухість у роті, мелена, проктит.

Виразки та перфорації шлунково-кишкового тракту, які можуть бути летальними (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Гепатобіліарні розлади.

Дуже рідко (<1/10000)

Були зареєстровані синусоїдальний синдром печінкової обструкції, також відомий як венооклюзійна хвороба печінки, або патологічні прояви, пов'язані з таким розладом печінки, у тому числі пеліоз печінки, вузлувата регенеративна гіперплазія, перисинусоїдальний фіброз, асцит, геморой. Клінічними проявами можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення рівня трансаміназ.

Розлади з боку нирок і сечовидільної системи.

Дуже рідко (<1/10000)

Гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиціальний нефрит та гостра ниркова недостатність, нетримання сечі.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: рабдоміоліз, у тому числі з летальним наслідком (див розділ «Особливі заходи безпеки»), міалгія, збільшення живота.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: лейкоцитокластичний васкуліт, алопеція, сухість шкіри, свербіж.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє постійно контролювати співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

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 °С і протягом 6 годин при температурі не вище 25 °С.

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 °С.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Ніколи не слід змішувати 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-ФУ, 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.

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/Амаха LTD.

Місцезнаходження заявника.