

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ОКСАЛІПЛАТИН АКТАВІС (OXALIPLATIN ACTAVIS)

Склад:

діюча речовина: oxaliplatin;

1 флакон містить оксаліплатину 50 мг або 100 мг;

допоміжна речовина: лактози моногідрат.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТС L01X A03.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комбінації з 5-фторурацилом та фолінієвою кислотою для:

- лікування метастатичного колоректального раку;
- ад'ювантна терапія колоректального раку III стадії (стадія C за класифікацією Дюк) після повного видалення первинної пухлини.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до оксаліплатину або до допоміжної речовин в анамнезі, мієлосупресія (кількість нейтрофілів $< 2 \cdot 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$) до початку першого курсу лікування, периферична сенсорна нейропатія з функціональними порушеннями до початку першого курсу лікування, виражене порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), вагітність, період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для лікування дорослих.

Рекомендована доза оксаліплатину при призначенні ад'ювантної терапії становить $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрішньовенно, цю ж саму дозу вводити повторно кожні два тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину при лікуванні метастатичного колоректального раку становить $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрішньовенно, яку вводять повторно кожні два тижні до прогресування захворювання або до появи ознак непереносимої токсичності.

Дозу потрібно коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнтом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Оксаліплатин вводити у вигляді 2-6-годинної внутрішньовенної інфузії, розведеним у 250-500 мл 5 % розчину глюкози, для отримання концентрації від 0,2 до 0,7 мг/мл; 0,7 мг/мл відповідає найвищій концентрації, що застосовується у клінічній практиці при дозі оксаліплатину $85 \text{ мг}/\text{м}^2$

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

Для схеми лікування, що повторюється кожні два тижні, рекомендується режим дозування у вигляді болюсного введення 5-фторурацилу та безперервної інфузії 5-фторурацилу.

Пацієнти групи ризику.

Хворі з порушеною функцією нирок Оксаліплатин забороняється застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтам з легкою та середньо-тяжкою нирковою недостатністю рекомендована доза оксаліплатину становить $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ (див. розділи «Особливості застосування»).

Хворі з порушеною функцією печінки У фазі I дослідження з участю пацієнтів із печінковою недостатністю різного ступеня частота та тяжкість гепатобіліарних розладів була пов'язана із прогресуванням захворювання та існуючими відхиленнями у функції печінки.

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

Особи літнього віку. Не спостерігалось збільшення токсичності оксаліплатину при його застосуванні як монотерапії або комбінованої терапії з 5-фторурацилом у хворих віком від 65 років. Таким чином, немає необхідності у спеціальній корекції доз для осіб літнього віку.

Спосіб застосування. Оксаліплатин застосовувати 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 вводити у центральну або периферичну вену протягом 2-6 годин.

Інфузію оксаліплатину слід завжди вводити раніше, ніж інфузію 5-фторурацилу.

При екстравазації введення препарату потрібно негайно припинити.

Перед застосуванням слід розчинити порошок оксаліплатину, а потім розвести. Для розчинення та розведення порошку для приготування розчину для інфузії слід використовувати тільки 5 % розчин глюкози (50 мг/мл)

Несумісність.

Ніколи не 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-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 Ca, K, та Na).
- Не змішувати з іншими лікарськими засобами в одному і тому ж флаконі для інфузії чи системі для внутрішньовенного вливання (див. нижче).
- Не використовувати ін'єкційні засоби, що містять алюміній.

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 здійснює досвідчений спеціаліст, обізнаний з питаннями застосування цих лікарських засобів, з дотриманням умов, що гарантують захист навколишнього середовища та насамперед персоналу, який працює з цими лікарськими засобами. Необхідна наявність спеціально призначеного місця для здійснення підготовчих операцій. У відведеному для цього місці заборонено палити, вживати їжу або напої.

Персонал слід забезпечити відповідними матеріалами для роботи з лікарським засобом, медичними халатами зі значно довгими 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 у твердих зафіксованих контейнерах з відповідним маркуванням (див. «Утилізація»).

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

При потраплянні порошку 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 застосовувати препарат у нерозведеному вигляді.
- Оксаліплатин можна застосовувати одночасно з фоліновою кислотою за допомогою Y-подібної інфузійної системи, з розвилкою безпосередньо перед місцем введення ін'єкції (внутрішньовенну інфузію оксаліплатину 85 мг/мл у 250-500 мл 5 % розчину глюкози (50 мг/мл), призначають одночасно з внутрішньовенною інфузією фолінової кислоти у 5 % розчині глюкози (50 мг/мл), протягом 2-6 годин). Оксаліплатин і фолінову кислоту не слід поєднувати в одному і тому ж флаконі для інфузій. Фолінова кислота не повинна містити трометамол як допоміжну речовину. Фолінову кислоту необхідно розводити ізотонічними розчинами для інфузій, такими як 5 % розчин глюкози, але ніколи не розводити фізіологічними або лужними розчинами.

Після введення оксаліплатину систему для вливання слід промити.

- Оксаліплатин завжди слід призначати перед фторопіримідинами (наприклад 5-фторурацилом). Після введення оксаліплатину систему для вливання слід промити.
- Використовувати лише рекомендовані розчинники (див. нижче).

Не можна вводити будь-яку кількість відновленого розчину з ознаками випадання осаду, його слід знищити відповідно до регуляторних вимог щодо знищення токсичних відходів.

Розчинення препарату.

Для розчинення препарату застосовувати тільки воду для ін'єкцій або 5 % розчин глюкози (50 мг/мл).

Для флакона 50 мг: 10 мл розчинника додати у флакон для отримання розчину оксаліплатину з концентрацією 5 мг/мл.

Для флакона 100 мг: 20 мл розчинника додати у флакон для отримання розчину оксаліплатину з концентрацією 5 мг/мл.

З мікробіологічної та хімічної точки зору, приготований розчин порошку в оригінальному флаконі необхідно негайно розвести 5 % розчином глюкози (50 мг/мл).

Перед застосуванням провести візуальний контроль. Можна застосовувати тільки прозорий розчин без видимих частинок.

Препарат призначений для одноразового застосування. Незастосований розчин підлягає знищенню.

Розведення перед внутрішньовенною інфузією.

Відбирати необхідну кількість розчину порошку з флакона та розвести 250-500 мл 5 % (50 мг/мл) розчину глюкози до отримання концентрації оксаліплатину від 0,2 до 0,7 мг/мл. Діапазон концентрації, для якого підтверджено фізико-хімічну стабільність оксаліплатину, становить від 0,2 до 2,0 мг/мл. Вводити шляхом внутрішньовенної інфузії.

Підтверджено фізико-хімічну стабільність після розведення 5 % розчином глюкози (50 мг/мл) протягом 24 годин при зберіганні при температурі від +2 °C до +8 °C.

З мікробіологічної точки зору, розчин для інфузій необхідно застосувати негайно.

Якщо препарат не введений одразу після приготування, відповідальність за умови та час зберігання несе спеціаліст, який його застосовує. Якщо розведення проведено з дотриманням правил асептики, в контрольованих і стандартизованих умовах, термін зберігання не має перевищувати 24 години при температурі від +2 °C до +8 °C.

Перед застосуванням проводити візуальний контроль. Можна застосовувати тільки прозорий розчин без видимих частинок.

Препарат призначений для одноразового застосування. Незастосований розчин підлягає знищенню.

Ніколи не використовувати розчини, що містять хлориди або розчин хлориду натрію для відновлення та розведення.

Сумісність розчину оксаліплатину для інфузії перевірялась за допомогою стандартних систем для введення з ПВХ.

Інфузія.

Застосування оксаліплатину не потребує прегідратації.

Оксаліплатин, розведений у 250-500 мл 5 % розчину глюкози (50 мг/мл) для отримання концентрації більше 0,2 мг/мл, слід вводити у периферичну або у центральну вену протягом 2-6 годин. При застосуванні оксаліплатину у комбінації з 5-фторурацилом інфузія оксаліплатину має передувати введенню 5-фторурацилу.

Утилізація.

Залишки препарату та всі предмети, що використовувалися для розчинення, розведення та введення оксалиплатину, необхідно знищити відповідно до стандартної процедури утилізації цитотоксичних відходів, враховуючи діючі нормативні акти стосовно знищення токсичних відходів.

Побічні реакції.

При комбінованій терапії оксалиплатином 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 оксалиплатину з 5-ФУ/ФК, ніж при терапії тільки 5-ФУ/ФК.

Побічні ефекти, зазначені в нижченаведеній таблиці, спостерігалися в ході клінічних досліджень, спрямованих на вивчення лікування метастазів та ад'ювантної терапії (до досліджень було залучено 416 та 1108 пацієнтів відповідно, у групі, що отримувала оксалиплатин + 5-ФУ/ФК) та отримані в результаті постмаркетингового досвіду.

Частота побічних ефектів, зазначених у таблиці, визначалась за допомогою наступних критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідомо (не може бути визначена при наявних даних).

Побічні ефекти наведені нижче у таблиці.

Побічні ефекти класифіковані за системами органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
<i>Інфекції та інвазії¹</i>	Інфекції.	Риніт, гострі респіраторні інфекції, фебрильна нейтропенія/нейтропенічний сепсис.		
<i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи¹</i>	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфопенія.			Імуноалергічна тромбоцитопенія, гемолітична анемія.
<i>Розлади з боку імунної системи¹</i>	Алергія/алергічна реакція ¹ .			
<i>Розлади метаболізму та харчування</i>	Анорексія, гіперглікемія, гіпокалемія, гіпернатріємія	Дегідратація.	Метаболічний ацидоз.	
<i>Психічні розлади</i>		Депресія, безсоння.	Нервозність.	

<i>Розлади з боку нервової системи¹</i>	Периферична сенсорна нейропатія, сенсорні розлади, порушення смаку, головний біль.	Запаморочення, неврит рухового нерва, менінгізм.		Дизартрія, синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (PRES) (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
<i>Розлади з боку органів зору</i>		Кон'юнктивіт, розлади зору.		Тимчасове зниження гостроти зору, розлади поля зору, оптичний неврит, тимчасова втрата зору, проходить після припинення терапії.
<i>Розлади з боку інших сенсорних органів</i>			Ототоксичність.	Глухота.
<i>Розлади з боку судин</i>		Кровотеча, гіперемія, тромбофлебіт глибоких вен, емболія легеневих судин, артеріальна гіпертензія, припливи.		
<i>Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та медіастинальні розлади</i>	Диспное, кашель, носова кровотеча.	Гикавка.		Інтерстиціальний пневмоніт, іноді летальний, легеневий фіброз ² .
<i>Гастроінтестинальні розлади¹</i>	Нудота, діарея, блювання, стоматит /муко-зит, біль у животі, запор.	Диспепсія, гастроезофагальний рефлюкс, гастроінтестинальна кровотеча, ректальна кровотеча.	Парез кишечника, обструкція кишечника.	Коліт, включаючи діарею, спричинену <i>Clostridium difficile</i> , діарея, панкреатит.

<i>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Розлади з боку шкіри, алопеція.	Ексфоліація шкіри (наприклад синдром долоні-стопи), еритематозний висип, висип, гіпергідроз, розлади з боку придатків шкіри.		
<i>Розлади з боку опорно-рухового апарату</i>	Біль у спині.	Артралгія, біль у кістках.		
<i>Розлади з боку нирок та сечовидільної системи</i>		Гематурія, дизурія, часті та болісні позиви до сечовипускання.		
<i>Загальні розлади та стан місця введення</i>	Втомлюваність, гарячка ² , астенія, біль, реакція у місці ін'єкції ¹ .			
<i>Лабораторні дослідження</i>	Підвищення рівня ензимів печінки, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня ЛДГ, збільшення маси тіла (при ад'ювантній терапії).	Підвищення рівня креатиніну, втрата маси тіла (при метастазах).		

¹ Звичайні алергічні реакції, такі як висип на шкірі (особливо кропив'янка), кон'юнктивіт, риніт. Звичайні анафілактичні реакції, такі як бронхоспазм, біль у грудній клітці, ангіоедема, артеріальна гіпотензія та анафілактичний шок.

² Дуже часто гарячка або пов'язане із інфекцією (з або без фебрильної нейтропенії), або ізольоване підвищення температури за імунологічним механізмом розвитку.

³ 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.

Гепатобіліарні розлади.

Дуже рідко ($\leq 1/10000$): синдром обструкції синусоїдів печінки, відомий також як венооклюзійний печінковий синдром, або патологічні відхилення, пов'язані з ним, які включають пеліоз печінки, вузлову регенеративну дисплазію та перисинусоїдальний фіброз. Клінічними проявами можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення рівня трансаміназ.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи.

Дуже рідко ($\leq 1/10000$): гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиційний нефрит і гостра ниркова недостатність.

Гематологічні розлади.

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

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення:
гемолітичний уремійний синдром.

Гастроінтестинальні розлади.

Частота 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 протиблювальних засобів.

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

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 судомою, часто спричиненими 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. «Особливості застосування»), необхідна корекція дози або навіть відміна лікування.

Таке функціональне порушення як важкість 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 спостерігались 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 або ж проявляються у вигляді гострого синдрому гортанно-глоткової дизестезії. Цей гострий синдром, частота прояву якого за оціночними даними становить від 1 % до 2 %, характеризується суб'єктивним відчуттям дисфагії або диспноє без жодних об'єктивних ознак респіраторного дистрес-синдрому (не супроводжується ціанозом або гіпоксією); або ларингоспазму, або бронхоспазму (без стридору або свистячого дихання); спазмом щелепи, порушенням чутливості язика, дизартрією та відчуттям здавленості у груднині.

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

Спостерігалися й інші симптоми: спазми щелеп, м'язовий спазм, мимовільні скорочення м'язів, міоклонуси, розлади координації рухів, порушення ходи, атаксія, порушення рівноваги, стискання глотки або грудної клітки, пригніченість, дискомфорт та біль. Більше того, одночасно або окремо може виникати пошкодження 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, розладів поля зору.

Інші неврологічні симптоми, такі як дизартрія, втрата сухожильних рефлексів та симптом Лермітта, спостерігалися під час лікування оксаліплатином. Також були поодинокі випадки неврити зорового нерва. Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: конвульсії.

Розлади з боку імунної системи.

Частота 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 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

Передозування.

У випадку передозування можна чекати більш вираженого прояву побічних ефектів. Варто встановити ретельний контроль за пацієнтом, зокрема гематологічний контроль. Якщо буде потреба, призначається симптоматична терапія. Антидот до оксаліплатину невідомий.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає даних стосовно безпеки застосування оксаліплатину для лікування вагітних жінок. При випробуваннях на тваринах спостерігалася токсичність стосовно репродуктивної системи.

Таким чином, оксаліплатин не рекомендується призначати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептиви.

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

Під час прийому препарату пацієнтам слід застосовувати належні заходи контрацепції. Необхідно продовжувати їх застосування після закінчення лікування: жінкам – протягом 4-х місяців, чоловікам – протягом 6 місяців.

Оксаліплатин може мати негативний вплив на фертильність.

Період годування груддю.

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

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

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.

Реакції гіперчутливості

Необхідно забезпечити особливо ретельний нагляд за пацієнтами, в анамнезі у яких є прояви алергії на інші препарати, що містять платину. У випадку виникнення анафілактичних реакцій під час інфузії 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 випадку екстравазації препарату інфузію слід негайно припинити та призначити звичайне місцеве симптоматичне лікування.

Неврологічні симптоми

Слід ретельно контролювати прояви неврологічної токсичності оксаліплатину, особливо при застосуванні у 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 двогодинної інфузії розвивається гостра гортанно-глоткова дизестезія (див. «Побічні реакції»), наступне введення препарату слід проводити не раніше ніж через 6 годин.

Периферична нейропатія

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

- якщо симптоми зберігаються більше 7 днів та супроводжуються болем, наступну дозу оксаліплатину слід зменшити з 85 до 65 мг/м² (лікування метастазів) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія);

- якщо парестезія без функціональних порушень зберігається до наступного циклу лікування, наступну дозу оксаліплатину слід зменшити з 85 до 65 мг/м² (лікування метастазів) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія);
- 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 невропатії можуть зберігатися після припинення лікування. Помірна локалізована парестезія або парестезія, що може заважати функціональній активності, можуть 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 зворотним неврологічним захворюванням, що швидко розвивається, може супроводжуватися судомою, артеріальною гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпотю 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 протиблювальних засобів з профілактичною та/або лікувальною метою (див. «Побічні реакції»).

Сильний понос та/або блювання можуть призвести до зневоднювання організму, паралітичної кишкової непрохідності, обструкції кишечника, гіпокаліємії, метаболічного ацидозу та порушення функції нирок, особливо при комбінованому застосуванні оксаліплатину з 5-фторурацилом.

У випадку розвитку гематологічної токсичності (кількість нейтрофілів <1,5x10⁹/л або кількість тромбоцитів <50x10⁹/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.

Пацієнтів необхідно поінформувати, що у 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 призначення препарату слід відкласти до настання регресії мукозиту/стоматиту до ступеня тяжкості, що менший або дорівнює 1, та/або до встановлення кількості нейтрофілів >1,5x10⁹/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 BOOЗ), нейтропенії 3-4 ступеня (кількість нейтрофілів <1x10⁹/л) або тромбоцитопенії 3-4 ступеня (кількість тромбоцитів <50x10⁹/л) при зниженні дози 5-фторурацилу також необхідно знизити дозу оксаліплатину від 85 до 65 мг/м² (лікування метастазів) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія).

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 інтерстиціального пневмоніту шляхом проведення додаткових обстежень легенів (див. «Побічні реакції»).

Печінкові прояви

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

Вагітність

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

Фертильність

Були виявлені генотоксичні ефекти оксалиплатину. Чоловікам рекомендується застосовувати протизаплідні засоби протягом всього періоду прийому оксалиплатину і 6 місяців після припинення терапії, а також проконсультуватися про можливість консервації сперми до початку терапії, оскільки оксалиплатин може викликати необоротну безплідність.

Жінкам слід уникати вагітності під час прийому препарату та застосовувати надійний засіб контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Дія на здатність керувати автомобілем не вивчалася. Проте, оскільки прийом оксалиплатину викликає підвищений ризик виникнення запаморочення, нудоти, блювання та інших неврологічних симптомів, що впливають на ходу і рівновагу, лікування може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем.

На здатність пацієнтів керувати транспортними засобами і працювати з 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 механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій .

Істотної зміни зв'язування оксалиплатину з білками плазми при одночасному застосуванні з еритроміцином, саліцилатами, гранісетроном, паклітакселом і вальпроатом натрію не спостерігалася.

При взаємодії з алюмінієм можливе утворення осаду і зниження активності оксалиплатину.

Оксалиплатин можна вводити тільки попереду 5-фторурацилу.

Фармацевтично не сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду та іншими сольовими (лужними) розчинами або розчинами, що містять хлориди.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Оксалиплатин є протипухлинним препаратом, який відноситься до нового класу похідних платини, у якому атом платини утворює комплекс із оксалатом і 1,2-діаміноциклогексаном. Препарат виявляє широкий спектр цитотоксичної дії. Він також виявляє активність *in vitro* і *in vivo* на різних моделях пухлин, стійких до цисплатину. У комбінації з 5-фторурацилом спостерігалася синергічна цитотоксична дія. Вивчення механізму дії оксалиплатину підтверджує гіпотезу про те, що біотрансформовані водні похідні оксалиплатину взаємодіють із ДНК шляхом утворення між- і внутрішньоланцюгових поперечних зв'язків і пригнічують синтез ДНК, що спричиняє цитотоксичність і протипухлинний ефект.

Фармакокінетика.

In vivo оксалиплатин піддається активній біотрансформації і не виявляється в ультрафільтраті плазми вже до кінця двогодинного введення у дозі 130 мг/м², при цьому 15 % введеної платини фіксується в крові, а інші 85 % швидко розподіляються у тканинах або виводяться із сечею. Платина зв'язується з альбуміном плазми і виводиться з сечею протягом перших 48 годин. До 5-ої доби близько 54 % всієї дози виявляється в сечі і менше 3 % - у калі. При нирковій недостатності спостерігалася значне зниження кліренсу оксалиплатину з (17,55±2,18) л/год до (9,95±1,91) л/год. Вплив тяжкої ниркової недостатності на кліренс платини не вивчений.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: компактна маса або фрагменти пористої маси білого або майже білого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C. Зберігати у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка.

По 50 мг або 100 мг у флаконі, по 1 флакону у пачку картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сіндан Фарма СРЛ, Румунія/SindanPharmaSRL, Romania

Актавіс Італія С.п.А., Італія/Actavis Italy S.p.A, Italy

Місцезнаходження.

Бульвар Іона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румунія/Ion MihalacheBlvd011171 Bucharest Romania

Віа Пастеур, 10, 20014 Нервіано (Мілан), Італія/Via Pasteur, 10, 20014 Nerviano(Milan) Italy