

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ОКСАЛПЛАТИН-ТЕВА
(OXALIPLATINTEVA)

Склад:

діюча речовина: оксаліплатин;

1 мл концентрату містить 5 мг оксаліплатину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Інші антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТС L01X A03.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комбінації з 5-фторурацилом (5-ФЕ) і фоліновою кислотою (ФК) оксаліплатин рекомендується для:

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до оксаліплатину або до будь-якої з допоміжних речовин.

Мієлосупресія (кількість нейтрофілів $< 2 \times 10^9$ /л та/або кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ /л) до початку першого циклу лікування

Периферична сенсорна невропатія, що супроводжується функціональними порушеннями до початку першого циклу лікування.

Тяжке порушення ниркової функції (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

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 слід вводити повторно кожні 2 тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину при лікуванні метастатичного колоректального раку становить 85 мг/м² внутрішньовенно, яку слід вводити повторно кожні 2 тижні до припинення прогресування захворювання або до появи ознак непереносимої токсичності.

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

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

Оксаліплатин вводиться у вигляді 2-6 годинної внутрішньовенної інфузії розведеним у 250-500 мл 5 % розчину глюкози 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 слід вводити у комбінації з безперервною інфузією 5-фторурацилу.

Для схеми лікування, що повторюється кожні 2 тижні, рекомендується режим дозування у вигляді болюсного введення 5-фторурацилу та безперервної інфузії

5-фторурацилу.

Особливі категорії пацієнтів

Порушення функції нирок. Оксаліплатин забороняється застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). У пацієнтів з легким та середнім ступенем ниркової недостатності рекомендована доза оксаліплатину становить 85 мг/м² (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Порушення функції печінки. Повідомлялося, що у пацієнтів із печінковою недостатністю різного ступеня тяжкості частота та тяжкість гепатобіліарних розладів була пов'язана з прогресуванням захворювання та відхиленнями у функції печінки. Спеціальної корекції доз для хворих із порушенням функції печінки не проводили. Частота і вираженість гепатобіліарних порушень, можливо, були пов'язані з прогресуючим захворюванням та аномальними результатами печінкових проб у початковій точці дослідження. Корекцію дози для пацієнтів з аномальними результатами печінкових проб не проводили.

Пацієнти літнього віку. Не спостерігалось зростання тяжкоїгосичності при застосуванні оксаліплатину як монотерапії або у поєднанні з 5-фторурацилом для пацієнтів віком від 65 років. Отже, 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 (див. 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 застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії. Застосування препарату не потребує гіпергідратації.

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

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

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

Інструкція щодо застосування з фоліновою 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 трометамол 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, слід звертатися до загальної характеристики лікарського засобу відповідного виробника.

Спеціальні застережні заходи щодо введення.

Ніколи не застосовувати препарат у нерозведеному вигляді.

Використовувати лише рекомендовані розчинники.

Перед застосуванням розчину проводити його візуальний контроль. Можна застосовувати лише прозорий розчин без часток.

Сумісність розчину оксаліплатину для інфузій тестувалась зі стандартними ПВХ-системами для введення. Препарат призначений лише для одноразового застосування. Будь-який невикористаний розчин підлягає знищенню.

З мікробіологічної точки зору, інфузійний розчин слід використовувати негайно. Якщо препарат не застосовувати негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач. Цей період не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С за умови, якщо розчинення здійснюється в контрольованих асептичних умовах, які пройшли валідацію.

Побічні реакції.

Побічними ефектами Оксалиплатину-Тева у поєднанні з 5-фторурацилом/фоліновою кислотою (5-ФУ/ФК) були розлади з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання і мукозит) емаатологічні (нейтропенія, тромбоцитопенія) і неврологічні розлади (гостра і кумулятивна периферична сенсорна нейропатія). Загалом вказані побічні ефекти виникали частіше і були тяжчими при застосуванні комбінації оксалиплатину та 5-ФУ/ФК порівняно із застосуванням комбінації 5-ФУ/ФК.

*Інфекції та інвазії**: інфекції, риніт, гострі респіраторні інфекції, нейтропенічний сепсис.

*З боку крові і лімфатичної системи**: анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфопенія, фебрильна нейтропенія, імуноалергічна тромбоцитопенія, гемолітична анемія, гемолітико-уремічний синдром**.

*З боку імунної системи**: алергія/алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, кропив'янку, кон'юнктивіт, риніт. Алергічні реакції виникають переважно під час проведення інфузії та іноді завершувалися летально. Можливі анафілактичні та анафілактоїдні реакції, включаючи бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, гіпотензію, відчуття болю у грудній клітці та анафілактичний шок.

З боку метаболізму і травлення: анорексія, коливання рівня глюкози в крові, гіперглікемія, гіпокаліємія, гіпернатріємія, дегідратація, метаболічний ацидоз

Психічні розлади: депресія, безсоння, нервозність.

*З боку нервової системи**: периферична сенсорна нейропатія, сенсорні порушення, порушення смаку, головний біль, запаморочення, неврит рухового нерва, менінгізм, дизартрія синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (PRES) (див. розділ «Особливості застосування»), конвульсії**.

З боку органів зору: кон'юнктивіт; порушення зору; тимчасове зниження гостроти зору; порушення зорового поля; неврит зорового нерва; тимчасова втрата зору, що проходить після припинення терапії

З боку органів слуху: ототоксичність, глухота.

З боку судин: неспецифічна кровоточивість, гіперемія, тромбофлебіт глибоких вен, артеріальна гіпертензія, тромбоемболія.

З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння: диспное; кашель; біль у грудях; гикавка; носова кровотеча; емболія легеневої артерії; інтерстиціальний пневмоніт, іноді летальний; легеневий фіброз³.

*З боку шлунково-кишкового тракту**: діарея; нудота; блювання; стоматит/мукозит; біль у животі; запор; диспепсія; гастроєзофагеальний рефлюкс; гастроінтестинальна кровотеча; ректальна кровотеча; парез кишечника; обструкція кишечника; коліт; діарея, спричинені *Clostridium difficile*; панкреатит.

Показані профілактика та/або лікування потужними протиблювальними засобами.

З боку шкіри і підшкірних тканин: шкірні реакції, алопеція, ексфоліація шкіри (приклад синдром долоні-стопи), еритематозне висипання, гіпергідроз, розлади з боку придатків шкіри, висипання.

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: біль у спині, артралгія, біль у кістках

Гепатобіліарні розлади: синусоїдальний синдром печінкової обструкції* або патологічні прояви, пов'язані з таким розладом печінки, зокрема печінкова пурпура, вузлувата регенеративна іперплазія, перисинусоїдальний фіброз Клінічні прояви можуть являти собою портальну гіпертензію та/або підвищення рівня трансаміназ

З боку нирок і сечовивідних шляхів: гематурія, дизурія, часті та болісні позиви до сечовипускання, гострий інтерстиціальний нефрит, гострий тубулярний некроз, гостра ниркова недостатність.

Загальні розлади і реакції у місці введення. гарячка (спостерігалися підвищення температури тіла, озноб як інфекційного походження (з появою фебрильної нейтропенії або без), так і, можливо, імунологічного походження)), втомлюваність, астенія, зміни у місці ін'єкції, у тому числі локалізований біль, почервоніння, набряк та тромбоз. Екстравазація також може спричинити місцевий біль і запалення, які можуть бути тяжкими, та призвести до ускладнень, у тому числі й некрозу, особливо при інфузійному введенні оксалиплатину у периферичну вену (див. розділ «Особливості застосування»). Спостерігалися підвищення температури тіла, озноб (тремтіння) як інфекційного походження (з появою фебрильної нейтропенії або без), так і, можливо, імунологічного походження.

Дослідження: підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня білірубіну, підвищення ЛДГ, підвищення печінкових ферментів (АЛТ, АсАТ), збільшення маси тіла (ад'ювантна терапія), підвищення рівня креатиніну, втрата маси тіла (при метастазах)

*Див. докладну інформацію у розділі, наведеному нижче.

**Див. розділ «Особливості застосування».

Неврологічна токсичність. Оксаліплатин-Тева виявляє дозолімітуючу неврологічну токсичність. Вона включає периферичну сенсорну нейропатію, яка характеризується дизестезією та/або парестезією кінцівок зі спазмами або без них, що часто провокуються застудою. Тривалість таких симптомів, що зазвичай регресують між курсами лікування, зростає зі збільшенням кількості циклів лікування.

Виникнення болю та/або функціонального розладу є ознаками для корекції дози або припинення лікування, залежно від тривалості симптомів. Вказаний функціональний розлад включає ускладнення з виконанням точних рухів і є можливим наслідком сенсорного порушення. Ризик розвитку стійких симптомів для кумулятивної дози 850 мг/м² (10 циклів) становить приблизно 10 % і для кумулятивної дози 1020 мг/м² (12 циклів) – приблизно 20 %. У більшості випадків неврологічні ознаки та симптоми покращуються або повністю зникають після припинення лікування.

Повідомлялося про гострі нейросенсорні прояви. Вони починаються у межах кількох годин після введення і часто провокуються застудою. Такі прояви присутні у вигляді тимчасової парестезії, дизестезії і зниженої чутливості. Повідомлялося про гострий синдром фаринголарингеальної дизестезії, який характеризується суб'єктивними відчуттями дисфагії або вадишкою/відчуттям задухи без будь-яких об'єктивних ознак дихальної недостатності (відсутність ціанозу або гіпоксії), ларингоспазму або бронхоспазму (відсутність стридору або хрипіння). Ці симптоми швидко зникали навіть при відсутності лікування. Збільшення тривалості інфузії допомагає зменшити частоту вказаного синдрому. Іноді спостерігаються інші симптоми, які включають спазм щелепних м'язів/м'язові спазми/мимовільні скорочення м'язів/міоклонус, розлади координації/розлади ходи/атаксію/розлади рівноваги, відчуття тяжкості/стиснення/дискомфорт/біль у горлі або у грудній клітці. Крім того, дисфункція черепних нервів може супроводжуватися або розвиватися у вигляді окремого явища, такого як птоз, диплопія/афонія/дисфонія/хрипота, яку іноді описують як параліч голосових зв'язок, дизестезія язика, або дизартрія, яку іноді описують як афазію, невралгію трійчастого нерва/біль у ділянці обличчя/біль в очах, зниження гостроти зору, порушення зорового поля.

Повідомлялося про інші неврологічні симптоми, такі як втрата глибокого сухожильного рефлексу і симптом Лермітте у ході лікування оксаліплатином. Повідомлялося також про випадки неврити зорового нерва.

Передозування.

Специфічний антидот невідомий. У випадку передозування може спостерігатися посилення побічних ефектів. Слід розпочати моніторинг гематологічних показників і симптоматичне лікування проявів інтоксикації.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. На даний час немає даних стосовно безпеки застосування оксаліплатину для лікування вагітних жінок. При випробуваннях на тваринах спостерігалась 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 може розглядатися лише після чіткого інформування пацієнтки про ризик для плода та отримання її згоди.

Під час прийому препарату пацієнти повинні 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.

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

Діти. Препарат призначений для застосування тільки дорослим.

Особливі заходи безпеки.

Відповідно до правил лікувальної установи приготування ін'єкційних розчинів цитотоксичних засобів повинні здійснювати фахівці, з досвідом роботи з лікарським засобом, що застосовується в умовах, які гарантують цілісність медичного продукту, захист навколишнього середовища та особливо захист персоналу, який здійснює введення лікарського засобу. Це вимагає окремої зони для приготування препарату, де заборонено палити, вживати їжу і вживати напої.

Персонал повинен бути забезпечений відповідними захисними матеріалами, а саме: довгими халатами з рукавами, захисними масками, головними уборами, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, захисним покриттям робочої ділянки, контейнерами і пакетами для збирання відходів. Особлива обережність необхідна при контакті з екскрементами та блювальними масами хворого.

Вагітних слід попередити про необхідність уникати роботи з цитотоксичними препаратами.

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

Якщо концентрат Оксаліплатину-Тева для розчину для інфузій або розчин для інфузій потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку слід негайно і ретельно промити водою.

Утилізація. Залишки препарату та всі предмети, що використовували для розчинення, розведення та введення Оксаліплатину-Тева, необхідно знищити відповідно до стандартних лікарняних прийомів з видалення відходів цитотоксичних речовин та відповідно до чинного законодавства щодо утилізації небезпечних відходів.

Особливості застосування.

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

Порушення функції нирок.

Через обмеженість інформації щодо безпеки у пацієнтів з помірним порушенням ниркової функції, введення препарату слід розглядати тільки після належної оцінки співвідношення користь/ризик для хворого. У такій ситуації слід ретельно контролювати ниркову функцію та здійснювати корекцію доз з урахуванням токсичності.

Реакції гіперчутливості.

Стан пацієнтів з алергічною реакцією на сполуки платини в анамнезі слід контролювати на предмет симптомів алергічної реакції. У випадку розвитку анафілактоїдної реакції на оксаліплатин інфузію слід негайно припинити і почати відповідне симптоматичне лікування. Повторне введення оксаліплатину протипоказане.

У випадку екстравазації оксаліплатину інфузію слід негайно припинити і розпочати звичне симптоматичне місцеве лікування. Повідомлялося про перехресні реакції з усіма сполуками платини, які іноді завершувалися летально.

Неврологічні симптоми.

Неврологічну токсичність оксаліплатину необхідно ретельно контролювати, особливо при супутньому введенні інших препаратів, що мають неврологічну токсичність. Слід проводити неврологічний огляд перед кожним введенням препарату, а надалі такий огляд має бути періодичним.

Для пацієнтів, у яких розвивається гостра ларинго-фарингеальна дизестезія у ході інфузії або у межах кількох годин після 2-годинної інфузії, наступну інфузію оксаліплатину необхідно здійснювати не раніше ніж через 6 годин. Для запобігання виникненню такої дизестезії потрібно проінформувати пацієнта стосовно необхідності уникнення холоду та ковтання свіжої/холодної їжі та/або напоїв протягом декількох годин після застосування препарату.

Периферична нейропатія.

У разі розвитку неврологічних симптомів (парестезія, дизестезія) подальша корекція доз оксаліплатину повинна ґрунтуватися на тривалості і тяжкості таких симптомів:

- якщо симптоми тривають довше 7 днів і непокоїть 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 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 і може супроводжуватися судомою, гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими зоровими та неврологічними розладами. 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»).

Сильна діарея 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 5-фторурацилом.

У випадку розвитку гематологічної токсичності (кількість нейтрофілів $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ або кількість тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$) початок наступного курсу відкласти 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 $>1,5 \times 10^9/\text{л}$. Якщо оксаліплатин комбінують з 5-фторурацилом (з фоліновою кислотою або без неї), у зв'язку з токсичністю 5-фторурацилу зазвичай рекомендується корекція його дози.

При діареї IV-го ступеня (за класифікацією ВООЗ), нейтропенії III-IV ступеня (кількість нейтрофілів $<1 \times 10^9/\text{л}$) або тромбоцитопенії III-IV ступеня (кількість тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$) 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.

Фертильність.

Повідомлялося про генотоксичні ефекти оксаліплатину. Чоловікам рекомендується застосовувати протизаплідні засоби протягом усього періоду прийому оксаліплатину і 6 місяців після припинення терапії, а також проконсультуватися про можливість консервації сперми до початку терапії, оскільки оксаліплатин може викликати необоротну безплідність. Жінки повинні 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.

Вплив препарату на здатність керувати автомобілем не вивчали. Проте, оскільки прийом оксаліплатину підвищує 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 іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У хворих, які отримували разову дозу оксаліплатину 85 мг/м² 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Оксаліплатин – протипухлинний препарат, що належить до нового класу сполук на основі платини, які містять комплекс атому платини з 1,2-діаміноциклогексаном (ДАЦГ) та оксалатною групою.

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

Оксаліплатин як *in vitro*, так і *in vivo* демонструє широкий спектр протипухлинної активності, яка базується на цитотоксичності, у різних моделях систем пухлин, включаючи моделі раку ободової і прямої кишки у людини. Оксаліплатин також демонструє *in vitro* та *in vivo* активність на різних резистентних до цисплатину моделях.

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

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

У пацієнтів з метастатичним колоректальним раком повідомлялося про ефективність оксаліплатину (85 мг /м² кожні два тижні) у поєднанні з 5-фторурацилом/фоліновою кислотою (5-ФУ/ФК).

Було продемонстровано 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.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика окремих активних метаболітів не визначена. Щодо фармакокінетики платини, то наприкінці двогодинної інфузії 15 % введеної платини, присутня в системному кровотоці, 85 %, що залишилися, швидко розподіляються у тканинах або виводяться з сечею. Необоротне зв'язування з еритроцитами і плазмою крові дає значення періоду напіввиведення у матриксах, які близькі до природного життєвого циклу еритроцитів та альбуміну сироватки. Не спостерігалось акумуляції в ультрафільтраті плазми крові після введення 85 мг/м² кожні 2 тижні або 130 мг/м² кожні 3 тижні, і фаза плато досягалася у матриксах у циклі 1. Варіабельність для різних суб'єктів або одного й того ж суб'єкта у цілому є низькою.

Загалом платина виводиться з сечею; кліренс спостерігається упродовж 48 годин після введення.

До 5-го дня приблизно 54 % загальної дози виводиться з сечею і <3 % – з калом. Значне зменшення кліренсу з 17,6–2,18 л/годину до 9,95–1,91 л/годину при порушенні функції нирок спостерігалось разом зі статистично значущим зменшенням об'єму розподілу з 330–40,9 до 241–36,1 л. Вплив важкого порушення функції нирок на кліренс платини не вивчали.

Оксаліплатин піддається обширній біотрансформації в організмі пацієнтів. Лікарський засіб у незміненому вигляді не було знайдено в ультрафільтраті плазми після закінчення двогодинної інфузії. Кілька цитотоксичних продуктів біотрансформації зокрема монохлор-, дихлор- і діаква-ДАЦГ, види платини ідентифіковані у системному кровотоці разом з цілим рядом неактивних кон'югатів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або майже безбарвний розчин. Візуально перевіряти перед застосуванням. Слід застосовувати тільки прозорі розчини без механічних включень.

Несумісність.

Розведений лікарський засіб не слід змішувати з іншими препаратами в одному флаконі для інфузій або вводити одночасно в одній інфузійній лінії. Оксаліплатин-Тева можна вводити разом із фоліновою кислотою через Y-лінію безпосередньо перед місцем введення.

– НЕ СЛІД змішувати оксаліплатин з лужними лікарськими засобами або розчинами, зокрема 5-фторурацилом, препаратами фолінової кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину, і солями трометамолу та інших активних речовин. Лужні лікарські засоби або розчини мають побічну дію щодо стабільності оксаліплатину.

– НЕ СЛІД вводити Оксаліплатин-Тева у нерозведеному вигляді.

– НЕ СЛІД розводити Оксаліплатин-Тева сольовими розчинами, що містять хлориди (включаючи хлориди Са, К та Na).

– РОЗВОДИТИ тільки 5 % розчином глюкози для інфузій

– НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ для ін'єкцій інструменти, що містять алюміній.

Термін придатності. 2 роки – до відкриття флакона.

Після розведення 5 % розчином глюкози продемонстрована хімічна та фізична стабільність протягом більше 24 годин при температурі 2-8 °С у захищеному від світла місці або не більше 6 годин при температурі не вище 25 °С при денному світлі.

Якщо препарат не застосовувати негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач. Цей період не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С за умови, якщо розчинення здійснюється у контрольованих асептичних умовах, які пройшли валідацію.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла, при температурі не вище 25 °С та у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 4 мл/20 мг або по 10 мл/50 мг, або по 20 мл/100 мг, або по 40 мл/200 мг у флаконі, по 1 флакону у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. 1. Фармахеми Б.В.

2. АТ Фармацевтичний завод Тева.

Місцезнаходження. 1. Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.

2. Н-2100 Годолло, вул. Танчич Міхалі 82, Угорщина.