

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**МЕДАКСА**  
**(MEDAXA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* оксаліплатин;

1 флакон містить 50 мг, або 100 мг, або 150 мг оксаліплатину; 1 мл відновленого розчину містить 5 мг оксаліплатину;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат.

**Лікарська форма.**

Порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Похідні платини. Код АТС L01X A03.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

У комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) і фолінієвою кислотою (ФК) оксаліплатин показаний для:

- ад'ювантної терапії стадії III (стадія C за Дюком) раку товстої кишки після повного видалення первинної пухлини;
- лікування метастазуючого колоректального раку.

***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до оксаліплатину або до будь-якої з допоміжних речовин;
- мієлосупресія до початку першого курсу лікування, про яку свідчить початковий рівень нейтрофілів  $< 2 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- наявність периферичної сенсорної невропатії з функціональним порушенням до початку першого курсу лікування;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв).

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат призначений тільки для лікування дорослих.

Рекомендована доза оксаліплатину для ад'ювантної терапії становить  $85 \text{ мг/м}^2$  внутрішньовенно з введенням повторних доз кожні 2 тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину для лікування метастазуючого колоректального раку становить  $85 \text{ мг/м}^2$  внутрішньовенно з введенням повторних доз кожні 2 тижні.

Дози підлягають корекції з урахуванням переносимості (див. «Особливості застосування»).

*Оксаліплатин слід завжди вводити раніше, ніж фторопіримідини, наприклад, 5-фторурацил.*

Оксаліплатин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 2 – 6 годин у 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози для забезпечення концентрації від 0,2 мг/мл до 0,7 мг/мл; 0,7 мг/мл — найвища концентрація у клінічній практиці для дози оксаліплатину 85 мг/м<sup>2</sup>.

Оксаліплатин застосовують головним чином у комбінації зі схемами на основі безперервної інфузії 5-фторурацилу. У випадку застосування схеми з введенням 5-фторурацилу кожні 2 тижні застосовують поєднання болюсного введення та безперервної інфузії 5-фторурацилу.

#### Особливі групи пацієнтів

*Хворі з порушеною функцією нирок.*

Дослідження оксаліплатину у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок не проводилось (див. розділ 4.3). У пацієнтів з помірним ураженням нирок лікування можна розпочинати в звичайній рекомендованій дозі (див. «Особливості застосування»). Необхідність у корекції дози для пацієнтів з легким порушенням функції нирок відсутня.

*Пацієнти з ураженням печінки.*

У дослідженні фази I, що включало пацієнтів з різними рівнями ураження печінки, частота і тяжкість гепатобіліарних порушень, можливо, була пов'язана з прогресуючим захворюванням та аномальними результатами печінкових проб на початку дослідження. У ході клінічних досліджень не проводилася спеціальна корекція доз для хворих із порушенням функції печінки.

*Особи літнього віку.*

Не спостерігалось зростання частоти тяжкої токсичності при застосуванні оксаліплатину як монотерапії або у комбінації з 5-фторурацилом у пацієнтів старше 65 років. Отже, немає необхідності у спеціальній корекції доз для пацієнтів літнього віку.

#### Спосіб застосування:

Оксаліплатин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії. Введення оксаліплатину не потребує попередньої гідратації. Оксаліплатин вводять через центральну венозну лінію або периферичну вену розведеним у 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози для забезпечення концентрації не менше ніж 0,2 мг/мл; тривалість інфузії має становити 2 – 6 годин. Інфузію оксаліплатину необхідно завжди вводити перед інфузією 5-фторурацилу.

При екстравазації введення препарату потрібно негайно припинити.

#### Спеціальні заходи обережності при застосуванні

- **НЕ ДОЗВОЛЯЄТЬСЯ** використовувати для ін'єкцій обладнання, що містить алюміній;
- **НЕ ДОЗВОЛЯЄТЬСЯ** вводити лікарський засіб у нерозведеному вигляді;
- розводити **ТІЛЬКИ** 5 % розчином глюкози для інфузій (50 мг/мл);
- **НЕ ДОЗВОЛЯЄТЬСЯ** розводити оксаліплатин розчином натрію хлориду або розчинами, що містять хлор;
- **СЛІД УНИКАТИ** екстравазального введення;
- **НЕ ДОЗВОЛЯЄТЬСЯ** змішувати з іншими лікарськими засобами в одному флаконі для інфузій або вводити одночасно в одній лінії для інфузій;
- **НЕ ДОЗВОЛЯЄТЬСЯ** змішувати оксаліплатин з лужними лікарськими засобами або розчинами, зокрема 5-фторурацилом, препаратами фолієвої кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину, і солями трометамолу та інших активних речовин. Лужні лікарські засоби або розчини негативно впливають на стабільність оксаліплатину.

#### Інструкція з використання та знищення.

Як і при використанні інших потенційно токсичних речовин, необхідно дотримуватись обережності при використанні і приготуванні розчинів оксаліплатину.

Відповідно до правил лікувальної установи, приготування ін'єкційних розчинів цитотоксичних засобів здійснюють досвідчені спеціалісти, які володіють знаннями щодо лікарського засобу, який застосовується, в умовах, що гарантують захист навколишнього середовища і особливо

захист персоналу, який здійснює введення лікарського засобу. Необхідна окрема зона для приготування препарату. У зоні приготування препарату заборонено палити, приймати їжу і вживати напої.

Персонал необхідно забезпечити відповідними захисними матеріалами, а саме: довгими халатами з рукавами, захисними масками, шапочками, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, захисним покриттям робочої ділянки, контейнерами і пакетами для збирання відходів.

Екскременти та блювотні маси необхідно обробляти з обережністю.

Вагітних необхідно попереджати про небезпеку застосування цитотоксичних засобів і роботи з ними.

З пошкодженою упаковкою необхідно поводитися з обережністю, і розглядати таку упаковку як забруднені відходи. Забруднені відходи необхідно спалювати у придатних для цього маркованих жорстких контейнерах.

Якщо порошок, розчин-концентрат або розведений розчин для інфузій оксаліплатину потрапляє на шкіру, її необхідно негайно і ретельно промити водою. Якщо порошок, розчин-концентрат або розчин для інфузій оксаліплатину потрапляє на слизові оболонки, їх необхідно негайно і ретельно промити водою.

#### Утилізація.

Залишки препарату і всі предмети, що використовувалися для розчинення, розведення і введення оксаліплатину, необхідно знищити відповідно до стандартних лікарняних процедур зі знищення відходів цитотоксичних речовин відповідно до чинного законодавства про утилізацію небезпечних відходів.

#### Інструкція для застосування з фолінієвою кислотою (кальцію фолінат або династрію фолінат).

Оксаліплатин у дозі 85 мг/м<sup>2</sup>, розведений у 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози (50 мг/мл), вводять шляхом внутрішньовенної інфузії одночасно з внутрішньовенною інфузією фолінієвої кислоти, розведеною у 5 % розчині глюкози; тривалість інфузії становить 2 – 6 годин і проводиться через Y-лінію, встановлену безпосередньо перед інфузією.

Ці два лікарські засоби не дозволяється змішувати в одному флаконі для інфузій. Фолінієва кислота не повинна містити трометамол як допоміжну речовину, і її необхідно розбавляти тільки ізотонічним 5 % розчином глюкози, та ніколи не використовувати для розведення лужні розчини або розчини, що містять хлор, у тому числі хлорид натрію.

#### Інструкція для застосування з 5-фторурацилом.

**Оксаліплатин завжди необхідно вводити перед введенням фторпіримідинів – таких як 5-фторурацил.**

Після введення оксаліплатину систему промивають, і потім вводять 5-фторурацил.

Для додаткової інформації відносно комбінації лікарських засобів з оксаліплатином дивись коротку характеристику продукту відповідних виробників.

Будь-який готовий розчин при наявності механічних включень вводити не дозволяється, такий розчин необхідно знищити відповідно до чинного законодавства щодо утилізації небезпечних відходів (див. «Утилізація»).

#### Приготування розчину-концентрату з порошку

- Для приготування розчину-концентрату використовують воду для ін'єкцій або 5 % розчин глюкози (50 мг/мл).
- До флакона, що містить 50 мг, додають 10 мл розчинника, щоб одержати концентрацію оксаліплатину 5 мг/мл.
- До флакона, що містить 100 мг, додають 20 мл розчинника, щоб одержати концентрацію оксаліплатину 5 мг /мл.
- До флакона, що містить 150 мг, додають 30 мл розчинника, щоб одержати концентрацію оксаліплатину 5 мг /мл.

#### Розведення перед інфузією

Витягають необхідну кількість розчину-концентрату з флакона (флаконів), і далі розбавляють 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози для забезпечення концентрації оксаліплатину від 0,2 мг/мл до 0,7 мг/мл — діапазону концентрацій, для яких була продемонстрована фізико-хімічна стабільність оксаліплатину.

#### Введення шляхом внутрішньовенної інфузії

Після розведення розчину-концентрату у 5 % розчині глюкози хімічна і фізична стабільність була продемонстрована протягом 24 годин при температурі 2 – 8 °С. З мікробіологічної точки зору, розчин для інфузій необхідно використовувати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання, яке не має перевищувати 24 години при температурі 2 – 8 °С.

Перед введенням розчин необхідно оглянути. Тільки прозорий розчин без механічних включень придатний до застосування. Тільки для одноразового використання. Будь-який невикористаний лікарський засіб необхідно знищити (див нижче розділ «Утилізація»).

НІКОЛИ не використовувати розчин хлориду натрію для приготування відновленого концентрату або розведеного розчину.

Була протестована сумісність розчину оксаліплатину для інфузій з типовим зразком системи для інфузії, виготовленої з ПВХ.

#### Інфузія

Введення оксаліплатину не потребує попередньої гідратації. Оксаліплатин необхідно вводити через центральну венозну лінію або периферичну вену розведеним у 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози для забезпечення концентрації не менше 0,2 мг/мл; тривалість інфузії повинна становити 2 – 6 годин. Інфузію оксаліплатину завжди здійснюють перед інфузією 5-фторурацилу.

#### ***Побічні реакції.***

Найпоширенішими побічними ефектами оксаліплатину у комбінації з 5-фторурацилом/фолінієвою кислотою (5-ФУ/ФК) були розлади з боку шлунково-кишкового тракту (пронос, нудота, блювання і мукозит), гематологічні порушення (нейтропенія, тромбоцитопенія) і неврологічні побічні ефекти (гостра і кумулятивна периферична сенсорна невропатія). Загалом указані побічні ефекти виникали частіше і були тяжчими при застосуванні комбінації оксаліплатину та 5-ФУ/ФК порівняно з використанням тільки комбінації 5-ФУ/ФК.

Частота побічних ефектів, наведена у таблиці нижче, одержана у ході клінічних досліджень антиметастатичної та ад'ювантної терапії (що включали 416 і 1108 пацієнтів відповідно у групі лікування оксаліплатином + 5ФУ/ФК) і з постмаркетингового досвіду застосування.

За частотою побічні ефекти розподілені у таблиці наступним чином: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), не дуже поширені ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідкісні ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкісні, включаючи окремі випадки ( $< 1/10000$ ).

Подальші деталі наведені після таблиці.

**Таблиця 1**

<b>Класи систем/органів</b>	<b>Частота виникнення побічних реакцій</b>
<i>Інфекції та інвазії</i>	<b>Дуже поширені:</b> інфекція. <b>Поширені:</b> фебрильна нейтропенія/нейтропенічний сепсис (наприклад, нейтропенія III,IV ступеня і підтверджені інфекції)*; риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів.
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>	<b>Дуже поширені:</b> анемія; нейтропенія, тромбоцитопенія*, лейкопенія, лімфопенія*. <b>Рідкісні:</b> імуноалергічна тромбоцитопенія, гемолітична анемія.
<i>Порушення з боку імунної системи</i>	<b>Дуже поширені:</b> алергія/ алергічні реакції <sup>2</sup> .
<i>Порушення метаболізму і харчування</i>	<b>Дуже поширені:</b> анорексія, коливання рівня глюкози в крові, гіпокаліємія, натріємія.

	<b>Поширені:</b> дегідратація. <b>Не дуже поширені:</b> метаболічний ацидоз.
<i>Психічні порушення</i>	<b>Поширені:</b> депресія, безсоння. <b>Не дуже поширені:</b> нервозність.
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	<b>Дуже поширені:</b> периферична сенсорна невропатія, головний біль, сенсорні порушення, розлад смаку. <b>Поширені:</b> запаморочення, моторний неврит, менінгізм. <b>Рідкісні:</b> дизартрія.
<i>Порушення з боку органів зору</i>	<b>Поширені:</b> кон'юнктивіт, порушення зору. <b>Рідкісні:</b> тимчасове зниження гостроти зору, порушення зорового поля, неврит зорового нерва.
<i>Порушення з боку інших сенсорних органів</i>	<b>Не дуже поширені:</b> ототоксичність. <b>Рідкісні:</b> глухота.
<i>Порушення з боку судинної системи</i>	<b>Дуже поширені:</b> носова кровотеча. <b>Поширені:</b> кровоточивість, тромбофлебіти глибоких вен, емболія легеневих артерій, кровотеча з прямої кишки, припливи.
<i>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	<b>Дуже поширені:</b> задишка, кашель. <b>Поширені:</b> біль у грудях, гикавка. <b>Рідкісні:</b> інтерстиціальне захворювання легень, фіброз легень**.
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>	<b>Дуже поширені:</b> понос, нудота, блювання, стоматит/мукозит, біль у животі, запор. <b>Поширені:</b> диспепсія, гастроєзофагеальний рефлюкс, ректальна кровотеча. <b>Не дуже поширені:</b> кишкова непрохідність, обструкція кишечника. <b>Рідкісні:</b> коліт, діарея, спричинена <i>Clostridium difficile</i> . <b>Невідомо:</b> панкреатит.
<i>Порушення з боку гепатобіліарної системи</i>	<b>Дуже поширені:</b> підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубіну, ЛДГ, АЛАТ, АСАТ. Збільшення маси тіла (при ад'ювантній терапії). <b>Поширені:</b> Підвищення рівня креатиніну. Втрата маси тіла (при метастазах). <b>Невідомо:</b> синусоїдальний синдром печінкової обструкції.
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин</i>	<b>Дуже поширені:</b> шкірні реакції, алопеція. <b>Поширені:</b> ексфоліація шкіри (тобто синдром «долоні-стопи»), еритематозні висипання, підвищення потовиділення, захворювання нігтів.
<i>Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	<b>Дуже поширені:</b> біль у спині. <b>Поширені:</b> артралгія, біль у кістках.
<i>Порушення з боку нирок і сечовивідної системи</i>	<b>Поширені:</b> дизурія, аномальна частота і болісні позиви до сечовипускання, підвищення рівня креатиніну, гематурія. <b>Невідомо:</b> гостра тубуло-інтерстиціальна нефропатія.
<i>Порушення загального характеру та реакції у місці введення препарату</i>	<b>Дуже поширені:</b> гарячка <sup>3</sup> , втомлюваність, астения, біль, реакції у місці ін'єкції <sup>1</sup> . <b>Поширені:</b> зменшення маси тіла (антиметастатична терапія).

<sup>1</sup>Екстравазація може спричиняти місцевий біль і запалення, яке може бути тяжким і призводити до ускладнень, особливо якщо інфузія оксаліплатину проводилась через периферичну вену (див. розділ 4.4).

<sup>2</sup> Загальні алергічні реакції, наприклад, шкірні висипання (особливо кропив'янка), кон'юнктивіт, риніт.

Загальні анафілактичні реакції, у тому числі бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, гіпотензія і анафілактичний шок.

<sup>3</sup> Дуже поширена гарячка, або внаслідок інфекції (з фебрильною нейтропенією або без неї), або ізольована гарячка, спричинена імунологічними механізмами.

Гематологічна токсичність

**Таблиця 2**

Оксаліплатин та 5-ФУ/ФК у дозі 85 мг/м <sup>2</sup> кожні 2 тижні	Антиметастатична терапія			Ад'ювантна терапія		
	Усі ступені тяжкості	Ступінь III	Ступінь IV	Усі ступені тяжкості	Ступінь III	Ступінь IV
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

Гастроінтестинальна токсичність.

**Таблиця 3**

Оксаліплатин та 5-ФУ/ФК у дозі 85 мг/м <sup>2</sup> кожні 2 тижні	Антиметастатична терапія			Ад'ювантна терапія		
	Усі ступені тяжкості	Ступінь III	Ступінь IV	Усі ступені тяжкості	Ступінь III	Ступінь IV
Нудота	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Понос	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Бльовання	49	6	1	47,2	5,3	0,5
Мукозит/Стоматит	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Показана профілактика та/або лікування потужними протибльовотними засобами.

Дегідратація, паралітична непрохідність кишечника, кишкова обструкція, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз і ураження нирок можуть бути спричинені тяжким проносом/блюванням, особливо при комбінуванні оксаліплатину з 5-фторурацилом. Були зареєстровані поодинокі випадки панкреатиту.

Порушення з боку нервової системи

Неврологічна токсичність оксаліплатину залежить від дози. Вона виявляється периферичною сенсорною невропатією, яка характеризується дизестезією та/або парестезією кінцівок із судомою або без них, що часто провокуються застудою. Ці симптоми розвиваються у 95 % пацієнтів, які одержують 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 до припинення лікування залежно від тривалості симптомів (див. «Особливості застосування»). Функціональний розлад включає ускладнення з виконанням тонких рухів і є можливим наслідком сенсорного порушення. Ризик розвитку стійких симптомів для кумулятивної дози 850 мг/м<sup>2</sup> (10 циклів) становить приблизно 10 %, і для кумулятивної дози 1020 мг/м<sup>2</sup> (12 циклів) — 20 %. У більшості випадків неврологічні ознаки та симптоми покращуються або повністю зникають з припиненням лікування.

При ад'ювантній терапії раку товстого кишечника через 6 місяців після припинення лікування у 87 % пацієнтів симптоми були відсутні або симптоми були помірними. Через 3 роки

спостереження після припинення ад'ювантного лікування, приблизно 3 % пацієнтів демонструють локалізовану парестезію помірної інтенсивності (2,3 %), або парестезію, яка може заважати функціональній діяльності (0,5 %).

Повідомлялося про гострі нейросенсорні прояви. Вони розпочинаються у межах кількох годин після введення і часто провокуються холодом. Такі прояви зазвичай представлені швидкоплинною 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), ларингоспазму або бронхоспазму (відсутність стридора або хрипів). Незалежно від введення в таких випадках антигістамінних засобів ці симптоми швидко зникали навіть при відсутності лікування. Збільшення тривалості інфузії допомагає зменшити частоту вказаного синдрому (див. «Особливості застосування»).

Іноді спостерігаються інші симптоми, які включають спазм щелепи/м'язові спазми/мимовільні скорочення м'язів/м'язове посмикування/міоклонус, розлади координації/розлади ходи/атаксію/розлади рівноваги, відчуття важкості/стискання/дискомфорту/болю в горлі або в грудній клітці. Крім того, дисфункція черепних нервів може супроводжуватися або розвиватися у вигляді окремого явища, такого як птоз, 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 обличчя / біль в очах, зниження гостроти зору, порушення зорового поля. Повідомлялося про інші неврологічні симптоми, такі як втрата глибокого сухожильного рефлексу і симптом Лермітта у ході лікування оксаліплатином. Зареєстровані поодинокі випадки неврити зорового нерва.

Алергічні реакції:

**Таблиця 4**

Оксаліплатин та 5-ФУ/ФК у дозі 85 мг/м <sup>2</sup> кожні 2 тижні	Антиметастатична терапія			Ад'ювантна терапія		
	Усі ступені тяжкості	Ступінь III	Ступінь IV	Усі ступені тяжкості	Ступінь III	Ступінь IV
Алергічні реакції/алергія	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Гепатобілярні розлади:

Були зареєстровані синусоїдальний синдром печінкової обструкції, також відомий як оклюзійне захворювання вен, або патологічні прояви, пов'язані з таким розладом печінки, зокрема, печінкова пурпура (пеліоз печінки), вузлувата регенеративна гіперплазія, перисинусоїдальний фіброз. Клінічними проявами можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення рівня трансаміназ.

Порушення з боку нирок і сечовивідної системи

Була зареєстрована гостра тубуло-інтерстиціальна нефропатія, яка веде до гострої ниркової недостатності.

**Передозування.**

Антидот для оксаліплатину невідомий. У випадку передозування може спостерігатися підсилення вираженості побічних ефектів. Необхідно здійснювати гематологічний контроль одночасно з симптоматичним лікуванням інших проявів інтоксикації.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Вагітність. На сьогоднішній день не існує доступної інформації щодо безпеки застосування препарату у вагітних жінок. У ході досліджень на тваринах спостерігався токсичний вплив оксаліплатину на репродуктивну систему. Отже, оксаліплатин не рекомендується призначати у період вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують протизаплідних

засобів. Застосування оксаліплатину необхідно розглядати тільки після інформування пацієнта щодо ризику для плода і тільки, при наявності згоди пацієнта. Відповідні протизаплідні заходи необхідно застосовувати у ході лікування, а також протягом 4 місяців після припинення лікування для жінок і 6 місяців для чоловіків. Оксаліплатин може мати негативний вплив на фертильність.

Годування груддю. Проникнення препарату у грудне молоко не вивчалось. Годування груддю у ході лікування оксаліплатином протипоказане.

**Діти.** Препарат призначений для застосування тільки дорослим пацієнтам.

### **Особливі заходи безпеки.**

Оксаліплатин необхідно застосовувати тільки у спеціалізованих онкологічних відділеннях і вводити тільки під наглядом досвідченого онколога.

Через обмеженість інформації щодо безпечності для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок, введення препарату необхідно розглядати тільки після належної оцінки співвідношення користь/ризик для пацієнта. У такій ситуації необхідно ретельно контролювати функцію нирок та здійснювати корекцію доз відповідно до проявів токсичності.

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

У випадку екстравазації оксаліплатину інфузію необхідно негайно припинити і розпочати звичайне симптоматичне лікування.

Неврологічну токсичність оксаліплатину необхідно ретельно контролювати, особливо при супутньому введенні інших препаратів, що виявляють неврологічну токсичність. Необхідно проводити неврологічний огляд перед кожним введенням препарату, і періодично в подальшому.

Для пацієнтів, у яких розвивається гостра ларинго-фарингеальна дизестезія (див. «Побічні реакції») в ході інфузії або в межах кількох годин після 2-годинної інфузії, наступну інфузію оксаліплатину необхідно здійснювати впродовж 6 годин.

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

- Якщо симптоми тривають довше 7 днів і непокоять пацієнта, у подальшому дозу оксаліплатину необхідно зменшити з 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м<sup>2</sup> (ад'ювантна терапія).
- Якщо парестезія без функціонального порушення зберігається до наступного циклу, наступну дозу оксаліплатину необхідно зменшити з 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м<sup>2</sup> (ад'ювантна терапія).
- Якщо парестезія з функціональними порушеннями зберігається до наступного циклу, необхідно припинити лікування оксаліплатином.
- Якщо вказані симптоми зникають після припинення лікування оксаліплатином, може бути розглянуте відновлення лікування.

Пацієнтів слід поінформувати щодо можливості збереження постійних симптомів периферичної сенсорної нейропатії після закінчення лікування. Локалізована помірна парестезія, або парестезія, яка може заважати функціональній діяльності, може зберігатися до 3 років після припинення ад'ювантного лікування.

Шлунково-кишкова токсичність, яка виявляється нудотою і блюванням, є підставою для призначення профілактичної та/або лікувальної протиблювальної терапії (див. розділ 4.8).

Дегідратація, паралітична непрохідність кишечника, кишкова обструкція, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз і ураження нирок можуть бути спричинені тяжким проносом/блюванням,



особливо при комбінуванні оксаліплатину з 5-фторурацилом. Були зареєстровані поодинокі випадки панкреатиту.

Якщо розвивається гематологічна токсичність (нейтрофіли  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  або тромбоцити  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ), проведення наступного курсу лікування необхідно відкласти до повернення гематологічних показників до прийнятних рівнів. Необхідно проводити розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули до початку лікування і перед кожним наступним курсом.

Пацієнтів слід належним чином поінформувати щодо ризику проносу/блювання, мукозиту/стоматиту та нейтропенії після введення оксаліплатину і 5-фторурацилу, а також про необхідність негайно контактувати з лікарем для відповідного лікування.

Якщо розвивається мукозит/стоматит з нейтропенією або без неї, подальше лікування необхідно відкласти до одужання від мукозиту/стоматиту до 1 ступеня або менше та/або до того часу, поки кількість нейтрофілів не досягне рівня  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Для оксаліплатину у поєднанні з 5-фторурацилом (з фолінієвою кислотою або без неї) необхідно проводити звичайну корекцію доз з урахуванням токсичності, яка супроводжує застосування 5-фторурацилу. Якщо розвивається діарея IV-го ступеня, нейтропенія III-IV ступеня (кількість нейтрофілів  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопенія III-IV ступеня (кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ), то дозу оксаліплатину необхідно зменшити з  $85 \text{ мг}/\text{м}^2$  до  $65 \text{ мг}/\text{м}^2$  (антиметастатична терапія) або  $75 \text{ мг}/\text{м}^2$  (ад'ювантна терапія), на додаток до необхідного зменшення дози 5-фторурацилу.

У випадках патологічних результатів аналізів функції печінки або при наявності портальної гіпертензії, яка не є очевидним результатом метастазів у печінці, необхідно пам'ятати про дуже рідкісні випадки судинних розладів печінки, спричинених лікарським засобом.

У випадках неояснених симптомів з боку дихальних шляхів, таких як непродуктивний кашель, задишка, вологі хрипи або легеневі інфільтрати, лікування оксаліплатином необхідно припинити до того часу, поки подальше обстеження легень не дозволить виключити інтерстиціальне захворювання легень (див. «Побічні реакції»).

У доклінічних дослідженнях спостерігалися генотоксичні ефекти при застосуванні оксаліплатину. Тому чоловікам, яких лікують оксаліплатином, рекомендують не зачинати дитину протягом лікування і 6 місяців після закінчення лікування; також рекомендується зібрати і законсервувати сперму до початку лікування, оскільки оксаліплатин може здійснювати необоротний вплив на фертильність.

Жінкам необхідно уникати вагітності протягом лікування оксаліплатином і застосовувати ефективні методи контрацепції (див. «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 оксаліплатину 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 і роботу з потенційно небезпечними механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

У пацієнтів, які одержували єдину дозу оксаліплатину  $85 \text{ мг}/\text{м}^2$  безпосередньо перед введенням 5-фторурацилу, не спостерігалось змін рівня біодоступності 5-фторурацилу.

*In vitro* не спостерігається значущого заміщення зв'язування з білками плазми оксаліплатину при застосуванні наступних засобів: еритроміцин, саліцилати, гранісетрон, паклітаксел і натрію вальпроат.

### **Фармакологічні властивості.**

### Фармакодинаміка.

Оксаліплатин — антинеопластичний лікарський засіб, що належить до нового класу сполук на основі платини, які містять комплекс атому платини з 1,2-діаміноциклогексаном (ДАЦГ) і оксалатною групою.

Оксаліплатин являє собою окремих енантіомер, *цис*-[оксалат(транс-1-1,2-ДАЦГ)платину].

Оксаліплатин демонструє широкий спектр як цитотоксичності *in vitro*, так і протипухлинної активності *in vivo* на різноманітних моделях пухлинних систем, включаючи моделі колоректального раку людини. Оксаліплатин також демонструє *in vitro* та *in vivo* активність на різноманітних моделях резистентних до цисплатину пухлин. Спостерігається синергічна цитотоксична дія у комбінації з 5-фторурацилом як *in vitro*, так і *in vivo*.

Дослідження механізму дії оксаліплатину, хоча і не до кінця прояснюють останній, але демонструють, що похідні води, які утворюються внаслідок біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК з утворенням як між-, так і внутрішньоланцюгових поперечних зв'язків, що призводить до порушення синтезу ДНК і зумовлює цитотоксичну і протипухлинну дію.

У пацієнтів з метастазуючим колоректальним раком повідомлялось про ефективність оксаліплатину (85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні) у поєднанні з 5-фторурацилом/фолінієвою кислотою (5-ФУ/ФК) у ході трьох клінічних досліджень:

- У дослідженні першої лінії лікування фази III з двома групами порівняння (*de Gramont, A з співавт., 2000*), 420 пацієнтів були випадковим чином розподілені або для лікування тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N=210), або для комбінованого лікування оксаліплатином та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=210).
- У порівняльному дослідженні фази III з трьома групами пацієнтів, які одержували лікування раніше, (*Rothenberg, ML з співавт., 2003*) 821 пацієнти з резистентністю до комбінованого лікування іринотеканом (СРТ-11) + 5-ФУ/ФК були випадковим чином розподілені для лікування тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N=275), монотерапії оксаліплатином (N = 275), або лікування комбінацією оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N = 271).
- Нарешті, неконтрольоване дослідження фази II (*André, T з співавт., 1999*) включало пацієнтів з 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 терапії першої лінії (*de Gramont, A з співавт.*) та дослідження за участю пацієнтів, які одержували лікування раніше (*Rothenberg ML з співавт.*), продемонстрували значно вищий рівень відповіді і більшу тривалість життя без прогресування (ВБП), та час до прогресування захворювання (ЧДП) порівняно з пацієнтами, які одержували тільки 5-ФУ/ФК. У дослідженні *Rothenberg з співавт.*, що проводилось у пацієнтів, які одержували лікування раніше і стійких до лікування, різниця середнього значення тривалості життя (ТЖ) між групами лікування оксаліплатином та 5-ФУ/ФК проти групи лікування тільки 5-ФУ/ФК не досягла статистично значущого рівня.

Серед пацієнтів, які одержували лікування раніше (*Rothenberg, ML з співавт., 2003*) і демонстрували симптоми на початку лікування, більша частина пацієнтів, пролікованих оксаліплатином та 5-ФУ/ФК, відчули покращення симптомів, пов'язаних з 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 (*de Gramont, A з співавт., 2000*), не було виявлено статистично значущої різниці між двома групами лікування для будь-якого із показників якості життя. Однак рівень якості життя був загалом кращий у контрольній групі вимірювання показників загального стану здоров'я і болю та гірший у групі лікування оксаліплатином за показниками нудоти і блювання.

У порівняльному дослідженні фази III *MOSAIC*, 2246 пацієнтів (899 в стадії II/B2 за Дюком та 1347 в стадії III/C за Дюком), яким проводилась ад'ювантна терапія, були випадковим чином розподілені для подальшої 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 оксаліплатиною та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451/672).

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

**MOSAIC (багатоцентрове міжнародне дослідження оксаліплатину), трирічна виживаність без ознак захворювання (аналіз наміру лікування)\* залежно від стадії захворювання**

Таблиця 5

Стадія захворювання у пацієнта	Стадія II (B2 за Дюком)		Стадія III (C за Дюком)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Відсоток трирічної виживаності без ознак захворювання (95 % ДІ)	84,3 (80,9 – 87,7)	87,4 (84,3 – 90,5)	65,8 (62,1 – 69,5)	72,8 (69,4 – 76,2)
Співвідношення ризику (95 % ДІ)	0,79 (0,57 – 1,09)		0,75 (0,62 – 0,9)	
Стратифікований логарифмічний ранговий тест	P = 0,151		P = 0,002	

\* Середня тривалість спостереження становила 44,2 місяця (спостереження за станом усіх пацієнтів тривало щонайменше 3 роки).

Загальна виживаність (аналіз наміру лікування)

Під час аналізу трирічної виживаності без ознак захворювання, яка була первинною кінцевою точкою дослідження MOSAIC, 85,1 % з пацієнтів були все ще живими у групі лікування FOLFOX4 проти 83,8 % у групі лікування LV5FU2. Одержані дані, переведені у загальне зниження ризику летальності, становлять 10 % на користь групи лікування FOLFOX4, що не досягає статистичної значущості (співвідношення ризику = 0,90). Кількісні показники становили 92,2 % проти 92,4 % у підгрупі із захворюванням у стадії II (B2 за Дюком) (співвідношення ризику = 1,01) та 80,4 % проти 78,1 % у підгрупі із захворюванням у стадії III (C за Дюком) (співвідношення ризику = 0,87) для FOLFOX4 та LV5FU2 відповідно.

*Фармакокінетика.*

Фармакокінетика окремих активних сполук не вивчалася. Фармакокінетика ультрафільтрувальної платини, представленої сумішшю всіх вільних, активних та неактивних різновидів платини після двогодинної інфузії оксаліплатину у дозі 130 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні (від 1 до 5 циклів), та оксаліплатину у дозі 85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні (від 1 до 3 циклів) була такою, як зазначено нижче.

**Короткий виклад параметрів фармакокінетики платини, визначених в ультрафільтраті плазми після багаторазового введення оксаліплатину у дозі 85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні, або у дозі 130 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні**

Таблиця 6

Доза	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-48</sub>	AUC	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	V <sub>ss</sub>	CL
	мкг/мл	мкг*год/мл	мкг*год/мл	год	год	год	л	л/год
85 мг/м <sup>2</sup> Середнє значення	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
СВ (стандартне відхилення)	0,193	0,647	1,4	0,35	5,74	406	199	6,35

130 мг/м <sup>2</sup> Середнє значення	1,21	8,2	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
СВ (стандартне відхилення)	0,1	2,4	4,6	0,06	2,9	19,0	261	3,07

Середні показники  $AUC_{0-48}$  та  $C_{max}$  були визначені під час циклу 3 (85 мг/м<sup>2</sup>) або циклу 5 (130 мг/м<sup>2</sup>). Середні показники  $AUC$ ,  $V_{ss}$ ,  $CL$  та  $CLR_{0-48}$  були визначені під час циклу 1. Показники  $C_{end}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC$ ,  $AUC_{0-48}$ ,  $V_{ss}$  та  $CL$  були визначені методом некомпартментального аналізу.

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

Наприкінці двогодинної інфузії 15 % введеної дози платини присутні у системному кровотоку, решта 85 % швидко розподіляються у тканинах або виводяться з сечею. Необоротне зв'язування з еритроцитами і плазмою призводить до періоду напіввиведення у матриксах, близьких до природного життєвого циклу еритроцитів та альбуміну сироватки. Не спостерігалось акумуляції в ультрафільтраті плазми після введення 85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні або 130 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні, і фаза плато досягалась в матриксах у циклі 1. Варіабельність для різних суб'єктів або одного й того ж суб'єкта в цілому є низькою.

Вважається, що біотрансформація *in vitro* є результатом неферментного розкладу, і не існує доказів метаболізму діаміноциклогексанового (ДАЦГ) кільця, опосередкованого цитохром Р450.

Оксаліплатин піддається обширній біотрансформації в організмі пацієнтів, лікарський засіб у незміненому вигляді не було знайдено в ультрафільтраті плазми після закінчення двогодинної інфузії. Декілька цитотоксичних продуктів біотрансформації, зокрема монохлор-, дихлор- і діаква-ДАЦГ сполуки платини, ідентифіковані у системному кровотоку разом з цілим рядом неактивних кон'югатів у пізніших точках часу.

Платина переважно виводиться з сечею; кліренс спостерігається в основному впродовж 48 год після введення. До 5-го дня приблизно 54 % загальної дози виводиться з сечею і < 3 % виводиться з калом.

Значне зменшення кліренсу з  $17,6 \pm 2,18$  л/год до  $9,95 \pm 1,91$  л/год спостерігалось при ураженні нирок, разом зі статистично значущим зменшенням об'єму розподілу з  $330 \pm 40,9$  до  $241 \pm 36,1$  л. Вплив тяжкого ураження нирок на кліренс платини не досліджувався.

### Фармацевтичні характеристики.

#### Основні фізико-хімічні властивості:

білий ліофілізований порошок.

#### Несумісність.

Розведений лікарський засіб не дозволяється змішувати з іншими препаратами в одному флаконі для інфузій або вводити одночасно в одній лінії для інфузій. Оксаліплатин можна вводити разом з фолінієвою кислотою через Y-лінію.

#### НЕ ДОЗВОЛЯЄТЬСЯ:

- змішувати оксаліплатин з лужними лікарськими засобами або розчинами, зокрема, 5-фторурацилом, препаратами фолінієвої кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину, і солями трометамолу та інших активних речовин. Лужні лікарські засоби або розчини негативно впливають на стабільність оксаліплатину;
- розводити оксаліплатин розчином натрію хлориду або розчинами, що містять іони хлору (у тому числі хлоридів кальцію, калію, натрію);

- змішувати з іншими лікарськими засобами в одному флаконі для інфузій або вводити одночасно в одній лінії для інфузій (див. «Особливості застосування»);
- використовувати для ін'єкцій обладнання, що містить алюміній.

***Термін придатності.***

4 роки.

**Відновлений розчин-концентрат в оригінальному флаконі**

З мікробіологічних та хімічних причин відновлений розчин-концентрат слід одразу розводити.

**Розчин для інфузії після розведення**

Після розведення відновленого розчину-концентрату 5 % розчином глюкози хімічна і фізична стабільність була продемонстрована протягом 24 годин при температурі 2 – 8 °С.

З мікробіологічної точки зору, продукт необхідно використовувати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання, яке не має перевищувати 24 годин при температурі 2 – 8 °С.

***Умови зберігання.***

Препарат не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

***Упаковка.***

Скляні флакони (Тип I). По 1 флакону, що містить 50 мг, або 100 мг, або 150 мг оксаліплатину, у картонній коробці з картону пакувального.

***Категорія відпуску.***

За рецептом.

***Виробник.***

медак ГмбХ

***Місцезнаходження.***

Феландштрассе 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина.

***Дата останнього перегляду.***