

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.08.2016 № 836
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4884/01/01
№ UA/4884/01/02
№ UA/4884/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

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;

допоміжна речовина: лактози моногідрат.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору ліофілізований порошок.

Фармакотерапевтична група.

Похідні платини. Код АТХ L01X A03.

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 різних моделях пухлинних систем, включаючи моделі колоректального раку людини. Оксаліплатин також демонструє *in vitro* та *in vivo* активність на різних 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 повідомлялося про ефективність оксаліплатину (85 мг/м² кожні 2 тижні) у поєднанні з 5-фторурацилом/фолінієвою кислотою (5-ФУ/ФК) у ході трьох клінічних досліджень.

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/м² кожні 3 тижні (від 1 до 5 циклів), та оксаліплатину у дозі 85 мг/м² кожні 2 тижні (від 1 до 3 циклів).

Біотрансформація

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

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 кровоотоку разом з цілим рядом неактивних кон'югатів у пізніших точках часу.

Елімінація

Платина переважно виводиться з сечею; кліренс спостерігається в основному впродовж 48 годин 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 досліджували.

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 метастатичного колоректального раку.

Протипоказання.

Оксаліплатин протипоказаний пацієнтам:

- з відомою гіперчутливістю в анамнезі до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин;
- годування груддю;
- з мієлосупресією до початку першого курсу лікування, про яку свідчить початковий рівень нейтрофілів $< 2 \times 10^9$ /л та/або кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ /л;
- з наявністю периферичної сенсорної невропатії з функціональним порушенням до початку першого курсу лікування;
- з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Особливі заходи безпеки.

Інструкція з використання та знищення.

Як і при використанні інших потенційно токсичних речовин, необхідно дотримуватися 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У пацієнтів, які одержували єдину дозу оксаліплатину 85 мг/м² безпосередньо перед введенням 5-фторурацилу (5-ФУ), не спостерігалось змін рівня біодоступності 5-фторурацилу (5-ФУ).

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

Особливості застосування.

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

Порушення функції нирок.

Через обмеженість інформації щодо безпеки 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.

Реакції гіперчутливості.

Необхідно забезпечити особливо ретельне спостереження за пацієнтами, в анамнезі яких є прояви алергії на інші препарати, що містять платину. У разі виникнення анафілактичних реакцій інфузію 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 оксаліплатину інфузію необхідно негайно припинити і розпочати звичайне симптоматичне лікування.

Неврологічні симптоми.

Неврологічну токсичність оксаліплатину необхідно ретельно контролювати, особливо при супутньому введенні інших лікарських засобів, що проявляють неврологічну токсичність.

Необхідно проводити неврологічний огляд перед кожним введенням препарату і періодично в подальшому.

Пацієнтам, у яких розвивається гостра ларингофарингеальна дизестезія (див. «Побічні реакції») в ході інфузії або в межах кількох годин після двогодинної інфузії, наступну інфузію оксаліплатину необхідно здійснювати впродовж 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 має ґрунтуватися на тривалості і тяжкості таких симптомів.

- Якщо симптоми тривають довше 7 днів і непокоїть пацієнта, у подальшому дозу оксаліплатину необхідно зменшити з 85 до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія).
- Якщо парестезія без функціональних порушень зберігається до наступного циклу, наступну дозу оксаліплатину необхідно зменшити з 85 до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м² (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.

Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ).

Випадки виникнення синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у складі комбінованої хіміотерапії. СОЗЛ є рідкісним оборотним неврологічним захворюванням, що швидко розвивається та може супроводжуватися судомою, артеріальною гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпотю та іншими зоровими та неврологічними розладами (див. розділ «Побічні реакції»). Діагноз СОЗЛ підтверджується за допомогою методів візуалізації головного мозку, бажано МРТ (магнітно-резонансної томографії).

Нудота, блювання, діарея, дегідратація та гематологічні зміни.

Шлунково-кишкова токсичність, яка проявляється нудотою і блюванням, є підставою для призначення профілактичної та/або лікувальної протиблювальної терапії.

Дегідратація, паралітична непрохідність кишечника, кишкова обструкція, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз та ураження нирок можуть бути спричинені тяжким проносом/блюванням, особливо при комбінуванні оксаліплатину з 5-фторурацилом (5-ФУ).

Якщо розвивається гематологічна токсичність (нейтрофіли < 1,5 x 10⁹/л або тромбоцити < 50 x 10⁹/л), проведення наступного курсу лікування необхідно відкласти до повернення гематологічних показників до прийнятних рівнів. Необхідно проводити розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули до початка лікування і перед кожним наступним курсом.

Пацієнтів слід належним чином поінформувати щодо ризику діареї/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 (ФК) або без неї) необхідно проводити звичайну корекцію доз з урахуванням токсичності, яка супроводжує застосування 5-фторурацилу.

Якщо розвивається діарея IV 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 до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або 75 мг/м² (ад'ювантна терапія) на додаток до необхідного зменшення дози 5-фторурацилу (5-ФУ).

Легеневі прояви.

У випадках не пояснених 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»).

Печінкові прояви.

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

Фертильність. Під час доклінічних досліджень були виявлені 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 спричинити необоротну безплідність. Жінки повинні уникати вагітності під час прийому препарату та застосовувати ефективний засіб контрацепції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. На даний час не існує доступної інформації щодо безпеки застосування препарату вагітним. 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 вивчали. Годування груддю у ході лікування оксаліплатином протипоказане.

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

Дія на здатність керувати автомобілем не вивчалася. Проте оскільки прийом оксаліплатину спричиняє 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 працювати з потенційно небезпечними механізмами.

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.

Спосіб застосування та дози.

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, які не повинні перевищувати 24 годин при температурі 2–8 °С.

Препарат призначений тільки для лікування дорослих.

Рекомендована доза оксаліплатину для ад'ювантної терапії становить 85 мг/м² внутрішньовенно з введенням повторних доз кожні 2 тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину для лікування метастазуючого колоректального раку становить 85 мг/м² 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 вводиться 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/м².

Оксаліплатин слід застосовувати головним чином за схемою на основі безперервної інфузії 5-фторурацилу. У випадку застосування схеми з введенням 5-фторурацилу кожні 2 тижні поєднувати болюсне введення та безперервну інфузію 5-фторурацилу.

Особливі групи пацієнтів

Хворі з порушеною функцією нирок.

Досліджень оксаліплатину з участю пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок не проводили. Лікування пацієнтів з помірним ураженням нирок можна розпочинати у 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 початок дослідження. У ході клінічних досліджень не проводили спеціальної корекції доз для хворих із порушенням функції печінки.

Пацієнти літнього віку.

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

Спосіб застосування

Оксаліплатин вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії. Введення оксаліплатину не потребує попередньої гідратації. Оксаліплатин вводиться 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 безпеки 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 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.

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

Оксаліплатин у дозі 85 мг/м², розведений у 250–500 мл 5 % розчину глюкози (50 мг/мл), вводити 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 промити і потім вводити 5-фторурацил.

Для додаткової інформації відносно комбінації лікарських засобів з оксаліплатином див. коротку характеристику препарату 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 використовувати воду для ін'єкцій або 5 % розчин глюкози (50 мг/мл).
- До флакона, що містить 50 мг, додати 10 мл розчинника, щоб одержати концентрацію оксаліплатину 5 мг/мл.
- До флакона, що містить 100 мг, додати 20 мл розчинника, щоб одержати концентрацію оксаліплатину 5 мг /мл.
- До флакона, що містить 150 мг, додати 30 мл розчинника, щоб одержати концентрацію оксаліплатину 5 мг /мл.

Розведення перед інфузією

Брати необхідну кількість розчину-концентрату з флакона (флаконів) і далі розбавляти 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 здійснювати перед інфузією 5-фторурацилу.

Діти. Препарат призначений для застосування тільки дорослим пацієнтам.

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.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними ефектами оксаліплатину у комбінації з 5-фторурацилом/фолініевою кислотою (5-ФУ/ФК) були розлади з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання і мукозит), гематологічні порушення (нейтропенія, тромбоцитопенія) і неврологічні побічні ефекти (гостра і кумулятивна периферична сенсорна 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.

За частотою побічні ефекти розподілені у таблиці таким 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 ($< 1/10000$), частота невідома (не можна визначити на основі доступних даних).

Подальші деталі наведені після таблиці.

Таблиця 1

Класи систем/органів	Побічні реакції за частотою
<i>Інфекції та інвазії</i>	Дуже поширені: інфекція. Поширені: фебрильна нейтропенія/нейтропенічний сепсис (наприклад нейтропенія III,IV ступеня і підтверджені інфекції)*; риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів.
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	Дуже поширені: анемія; нейтропенія, тромбоцитопенія*, лейкопенія, лімфопенія*. Поширені: фебрильна нейтропенія.

	Рідкісні: імуноалергічна тромбоцитопенія, гемолітична анемія.
<i>З боку імунної системи</i>	Дуже поширені: алергія/алергічні реакції ⁺⁺ .
<i>З боку метаболізму і харчування</i>	Дуже поширені: анорексія, зміна рівня глюкози в крові, гіпокаліємія, гіпернатріємія. Поширені: дегідратація. Не дуже поширені: метаболічний ацидоз.
<i>Психічні порушення</i>	Поширені: депресія, безсоння. Не дуже поширені: нервозність.
<i>З боку нервової системи</i>	Дуже поширені: периферична сенсорна невропатія, головний біль, сенсорні порушення, розлад смаку. Поширені: запаморочення, моторний неврит, менінгізм. Рідкісні: дизартрія, синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ).
<i>З боку органів зору</i>	Поширені: кон'юнктивіт, порушення зору. Рідкісні: тимчасове зниження гостроти зору, порушення зорового поля, неврит зорового нерва, тимчасова втрата зору, що минає після припинення терапії.
<i>З боку інших сенсорних органів</i>	Не дуже поширені: ототоксичність. Рідкісні: глухота.
<i>З боку судинної системи</i>	Дуже поширені: носова кровотеча. Поширені: кровоточивість, гіперемія, тромбофлебіти глибоких вен, артеріальна гіпертензія, емболія легеневих артерій, кровотеча з прямої кишки, припливи.
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	Дуже поширені: задишка, кашель, носова кровотеча. Поширені: біль у грудях, гикавка, емболія легеневої артерії. Рідкісні: інтерстиціальне захворювання легень, іноді летальні; фіброз легень**.
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Дуже поширені: діарея, нудота, блювання, стоматит/мукозит, біль у животі, запор. Поширені: диспепсія, гастроєзофагеальний рефлюкс, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча. Не дуже поширені: кишкова непрохідність, обструкція кишечника. Рідкісні: коліт, діарея, спричинена <i>Clostridium difficile</i> . Невідомо: панкреатит.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Дуже поширені: підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубіну, ЛДГ, АЛАТ, АСАТ. Збільшення маси тіла (при ад'ювантній терапії). Поширені: підвищення рівня креатиніну, втрата маси тіла (при метастазах). Невідомо: синусоїдальний синдром печінкової обструкції.
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Дуже поширені: шкірні реакції, алопеція. Поширені: ексфоліація шкіри (тобто синдром «долоні-стопи»), еритематозні висипання, підвищення потовиділення, захворювання нігтів.
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	Дуже поширені: біль у спині. Поширені: артралгія, біль у кістках.

<i>З боку нирок і сечовивідної системи</i>	Поширені: дизурія, аномальна частота і болісні позиви до сечовипускання, підвищення рівня креатиніну, гематурія. Невідомо: гостра тубуло-інтерстиціальна нефропатія.
<i>Порушення загального характеру та реакції у місці введення препарату</i>	Дуже поширені: гарячка ⁺⁺⁺ , підвищена втомлюваність, астения, біль, реакції у місці ін'єкції ⁺ . Поширені: зменшення маси тіла (антиметастатична терапія).

* Дивіться докладну інформацію у розділі, наведеному нижче.

** Дивіться розділ «Особливості застосування».

- + Дуже поширені: часті алергії/алергічні реакції, що виникали переважно під час проведення інфузії та іноді завершувалися летально (до частих алергічних реакцій належать шкірний висип, зокрема кропив'янка, кон'юнктивіт та риніт); анафілактичні реакції, включаючи бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія, відчуття болю у грудній клітці, анафілактичний шок або анафілактоїдні реакції. Також спостерігалась гіперчутливість уповільненого типу під час введення оксаліплатину або навіть через декілька днів після інфузії.
- ++ Дуже поширені: підвищення температури тіла, озноб (дрижання) як інфекційного походження (з появою фебрильної нейтропенії або без), так і, можливо, імунологічного походження.
- +++ Спостерігалися реакції 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 оксаліплатину у периферичну вену (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2

Розлади з боку крові та лімфатичної системи у пацієнтів (%), за ступенями

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

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: гемолітичний уремичний синдром, аутоімунна панцитопенія.

Таблиця 3

Розлади з боку імунної системи у пацієнтів (%), за ступенями

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

Алергічні реакції/алергія	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6
---------------------------	-----	---	-----	------	-----	-----

Розлади з боку нервової системи

Неврологічна токсичність оксаліплатину залежить від дози. Вона проявляється периферичною сенсорною невротією, яка характеризується дизестезією та/або парестезією кінцівок із судомами 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 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) — 20 %. У більшості випадків неврологічні 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 у 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 дизартрія, втрата глибокого сухожильного рефлексу і симптом Лермітта у ході лікування оксаліплатином. Зареєстровані поодинокі випадки неврити зорового нерва.

Досвід постмаркетингового застосування з невідомою частотою виникнення: судоми, ларингоспазм.

Таблиця 4

Гастроінтестинальна токсичність у пацієнтів (%), за ступенями

Оксаліплатин та 5-ФУ/ФК у	Метастатична терапія			Ад'ювантна терапія		
	Усі	Ступінь	Ступінь	Усі	Ступінь	Ступінь

дозі 85 мг/м ² кожні 2 тижні	ступені	III	IV	ступені	III	IV
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

Показана профілактика та/або лікування потужними протиблювальними засобами.

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

Гепатобіліарні розлади

Дуже рідкісні (< 1/10000): синусоїдальний синдром печінкової обструкції, також відомий як оклюзійне захворювання вен печінки або патологічні прояви, пов'язані з таким розладом печінки, включаючи пеліоз печінки, вузлову регенеративну гіперплазію, перисинусоїдальний фіброз. Клінічними ознаками можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення трансаміназ.

Захворювання шкіри та підшкірної клітковини

Післяреєстраційний досвід застосування

Алергічний васкуліт

Порушення з боку нирок і сечовивідної системи

Дуже рідкісні (<1/10000): гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиційний нефрит і гостра ниркова недостатність.

Звіти про небажані лікарські реакції.

Звіти про небажані лікарські реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Вони дозволяють продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. У випадку виникнення будь-яких лікарських реакцій слід повідомити працівників охорони здоров'я.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

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

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.

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 Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ/
Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина/
Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany.

Дата останнього перегляду. 17.11.2017.