

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ОКСАЛПЛАТИН «ЕБЕВЕ»
(OXALIPLATIN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: оксаліплатин (oxaliplatin);
1 флакон містить 50 мг або 100 мг оксаліплатину;
допоміжні речовини: лактози моногідрат.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТС L01X A03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Оксаліплатин застосовують у комбінації з 5-фторурацилом і фоліновою кислотою для:

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

Протипоказання.

- Гіперчутливість до оксаліплатину або до допоміжної речовини.
- Пригнічення функції кісткового мозку до початку першого курсу терапії (кількість нейтрофілів $< 2 \times 10^9$ /л або кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ /л).
- Периферична сенсорна нейропатія з функціональними порушеннями до початку першого курсу терапії.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Спосіб застосування та дози.

Оксаліплатин необхідно вводити лише перед фторпіримідинами (5-фторурацилом)!

Дози для дорослих

Рекомендована доза при ад'ювантній терапії колоректального раку – 85 мг/м^2 поверхні тіла внутрішньовенно кожні 2 тижні протягом 12 курсів (загальна тривалість лікування становить 6 місяців).

Рекомендована доза при терапії метастатичного колоректального раку – 85 мг/м^2 поверхні тіла внутрішньовенно кожні 2 тижні.

Дози слід коригувати залежно від переносимості терапії.

Оксаліплатин застосовують переважно у комбінації з 5-фторурацилом, який слід вводити шляхом тривалих інфузій.

Дози для хворих із порушеннями функції нирок

Дія оксаліплатину на хворих із тяжкими порушеннями функції нирок не досліджувалася, тому таким пацієнтам препарат протипоказаний. У разі помірної ниркової недостатності лікування можна розпочинати у звичайних рекомендованих дозах і коригувати їх залежно від вираженості токсичних ефектів (див. «Особливості застосування»). Немає необхідності коригувати дози хворим із незначними порушеннями функції нирок.

Дози для хворих із порушеннями функції печінки

Дія оксаліплатину на хворих із тяжкими порушеннями функції печінки досліджена недостатньо. Не відзначалося збільшення гострої токсичності при лікуванні оксаліплатином пацієнтів із відхиленнями результатів функціональних печінкових тестів перед початком терапії, тому у таких випадках коригувати дози зазвичай немає потреби.

Дози для пацієнтів літнього віку

Не відзначалося збільшення частоти тяжких токсичних ефектів у пацієнтів старше 65 років при монотерапії оксаліплатином або при комбінованій терапії оксаліплатином у поєднанні з 5-фторурацилом, тому коригувати дози у таких випадках немає потреби.

Спосіб застосування

- Оксаліплатин не можна вводити за допомогою інфузійних систем, до складу яких входять алюмінієві частини, або через голки, що містять алюміній.
- Розчин оксаліплатину з концентрацією 5 мг/мл не можна вводити нерозведеним.
- Оксаліплатин не можна розчиняти у 0,9 % розчині натрію хлориду або розводити 0,9 % розчином натрію хлориду.
- Оксаліплатин не можна змішувати з будь-якими іншими лікарськими засобами в одному інфузійному мішку/флаконі або вводити одночасно через одну інфузійну лінію (особливо 5-фторурацил, лужні лікарські засоби, трометамол і препарати фолінової кислоти, що містять трометамол).
- Оксаліплатин можна вводити одночасно з фоліновою кислотою через Y-подібний трійник, розміщений безпосередньо перед місцем ін'єкції.
Оксаліплатин і фолінову кислоту забороняється змішувати в одному інфузійному мішку/флаконі. Фолінову кислоту слід розвести 5 % розчином глюкози.
- Після введення оксаліплатину інфузійну лінію і вену промити 5 % розчином глюкози.

Розчинення ліофілізованого порошку

У флакон по 50 мг додати 10 мл води для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози для одержання розчину з концентрацією оксаліплатину 5 мг/мл.

У флакон по 100 мг додати 20 мл води для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози для одержання розчину з концентрацією оксаліплатину 5 мг/мл.

Приготовлений розчин перевірити візуально. Можна використовувати лише прозорий розчин без механічних включень. Розчин оксаліплатину з концентрацією 5 мг/мл негайно розвести 5 % розчином глюкози. Дозволяється лише одноразовий відбір препарату з флакона. Невикористані залишки розчину знищують.

Приготування розчину для інфузій

Необхідну кількість розчину оксаліплатину з концентрацією 5мг/мл розвести 250-500 мл

5 % розчину глюкози. Концентрація розчину для інфузій має бути не менше 0,2 мг/мл та не вище 0,7 мг/мл. Приготовлений розчин перевірити візуально.

Можна використовувати лише прозорий розчин без механічних включень. Розведений розчин для інфузій є фізично і хімічно стабільним протягом 24 годин у разі зберігання при температурі 2-8 °С. З мікробіологічної точки зору розведений розчин слід використовувати негайно.

Введення

Застосування оксаліплатину не вимагає попередньої гіпергідратації.

Розчин для інфузій вводити у периферичні або центральні вени протягом 2-6 годин. У разі екстравазації інфузію негайно припинити і призначити місцеве симптоматичне лікування. При комбінованому застосуванні у поєднанні з 5-фторурацилом оксаліплатин необхідно вводити перед 5-фторурацилом.

Побічні реакції.

При комбінованій терапії оксаліплатиною і 5-фторурацилом/фоліновою кислотою найчастіше відзначаються побічні ефекти з боку травного тракту (діарея, нудота, блювання і запалення слизових оболонок), з боку системи кровотворення (нейтропенія, тромбоцитопенія) і з боку нервової системи (гостра і кумулятивна периферична сенсорна нейропатія). Загалом частота і тяжкість небажаних побічних ефектів при комбінованій терапії оксаліплатиною і 5-фторурацилом/фоліновою кислотою вища, ніж при терапії лише 5-фторурацилом/фоліновою кислотою. Частота побічних явищ, вказаних нижче, визначена за наступними принципами: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути встановленою за наявними даними).

З боку системи кровотворення

Дуже часті – анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфопенія; *часті* – фебрильна нейтропенія/нейтропенічний сепсис (нейтропенія 3-4 ступеня з документованими інфекціями); *рідкі* – гемолітична анемія, імуноалергічна тромбоцитопенія, гемолітичний уремічний синдром.

З боку травного тракту

Дуже часті – діарея, нудота, блювання, стоматит/запалення слизових оболонок, абдомінальний біль, запор, анорексія, порушення смаку;

Часті – диспепсія, гастроезофагеальний рефлюкс, гикавка; *нечасті* – непрохідність кишечника, обструкція кишечника; рідкі коліт (зокрема коліт і діарея, спричинені *Clostridium difficile*); частота невідома – панкреатит, гастроінтестинальна кровотеча.

Психічні порушення

Часті – депресія, безсоння; *нечасті* – нервозність.

З боку нервової системи

Дуже часті – периферична сенсорна нейропатія, головний біль, сенсорні порушення; *часті* – запаморочення, неврит рухового нерва, менінгізм.

Частота невідома – дизартрія, втрата глибоких сухожильних рефлексів, синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (PRES) і симптом Лермітта.

Розлади метаболізму та харчування

Дуже часті – анорексія, зміна рівня глюкози крові; *часті* – дегідратація; *нечасті* – метаболічний ацидоз.

З боку м'язово-кісткової системи

Дуже часті – біль у спині; *часті* – артралгія, біль у кістках.

З боку судинної системи

Дуже часті – носова кровотеча; *часті* – кровотечі, гематурія, тромбофлебіт глибоких вен, емболія легеневої артерії, кровотеча з прямої кишки, артеріальна гіпертензія.

Інфекції та інвазії

Дуже часті – інфекції; *часті* – риніт, гострі респіраторні інфекції, фебрильна нейтропенія, нейтропенічний сепсис.

З боку дихальної системи

Дуже часті – задишка, кашель, носові кровотечі; *рідкі* – інтерстиціальна хвороба легенів, іноді з летальним наслідком, фіброз легенів.

З боку шкіри та її придатків

Дуже часті – дерматологічні реакції, алопеція.

Часті – ексфоліативні ураження шкіри (синдром лущення шкіри на долонях і стопах), еритематозні висипання, шкірні висипання, підвищена пітливість, зміни нігтів.

З боку органів слуху

Нечасті – ототоксичні ефекти; *рідко* – глухота.

З боку органів зору

Часті – кон'юнктивіт, порушення зору;*рідко* – транзиторне зниження гостроти зору, порушення поля зору;*частота невідома* – неврит зорового нерва, тимчасова втрата зору, що проходить після припинення лікування.

З боку нирок та сечовидільної системи

Часті – дизурія, гематурія, часті та болісні позиви до сечовипускання.

Системні порушення

Дуже часті – реакції у місцях ін'єкцій (біль, запалення, гіперемія, набряк та тромбоз). Екстравазація може стати причиною місцевого болю та запалення, що може мати високий ступінь тяжкості, та викликати ускладнення, особливо у випадках, коли оксаліплатин вводили у периферичну вену.

Пропасниці внаслідок інфекцій (з фебрильною нейтропенією або без неї) або спричинена імунологічним механізмом, підвищена втомлюваність, алергічні реакції (зокрема шкірні висипання, кропив'янка, кон'юнктивіт, риніт) та анафілактичні реакції (зокрема бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія та анафілактичний шок), астенія, біль, збільшення маси тіла (при ад'ювантній терапії раку товстого кишечника), *часті* – біль у грудях, зниження маси тіла (при лікуванні метастатичного колоректального раку).

Дуже 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 та анафілактичний шок або анафілактоїдні реакції.

Дуже часто спостерігається 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, в тому числі локалізований біль, почервоніння, набряк та тромбоз. Екстравазація також може спричинити місцевий біль і запалення, які можуть бути тяжкими та призвести до ускладнень, у тому числі й некрозу, особливо при інфузійному введенні оксаліплатину у периферичну вену.

Лабораторні показники

Дуже часті – підвищення у крові рівня лужної фосфатази, підвищення рівня білірубіну, відхилення рівня глюкози, підвищення рівня лактатдегідрогенази, гіпокаліємія, підвищення активності печінкових ферментів АЛТ і АСТ, відхилення рівня натрію; *часті* – підвищення рівня креатиніну, втрата маси тіла (при лікуванні метастатичного раку).

Гепатобіліарні розлади

Дуже рідко – синдром обструкції синусоїдів печінки, відомий також як венооклюзійний печінковий синдром, або гістологічні відхилення, пов'язані з ним, що включають печінкову пурпуру, вузлову регенеративну дисплазію та перисинусоїдальний фіброз. Клінічними проявами можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення рівня трансаміназ.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи

Дуже рідко – гостра тубулоінтерстиціальна нефропатія, що призводить до гострої ниркової недостатності.

Гематологічна токсичність

Частота, за кількістю уражених пацієнтів (%) та ступінь тяжкості

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м ² кожні 2 тижні	Лікування метастазів			Ад'ювантна терапія		
	Усі ступені	Ступінь 3	Ступінь 4	Усі ступені	Ступінь 3	Ступінь 4
Анемія	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1

Нейтропенія	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Тромбоцитопенія	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Фебрильна нейтропенія	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Нейтропенічний сепсис	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

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

Розлади з боку імунної системи.

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м ² кожні 2 тижні	Лікування метастазів			Ад'ювантна терапія		
	Всі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4	Всі ступені тяжкості	Ступінь 3	Ступінь 4
Алергічні реакції/алергії	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,3

Гастроінтестинальна токсичність

Частота у пацієнтів (%), за ступенями

Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м ² кожні 2 тижні	Лікування метастазів			Ад'ювантна терапія		
	Усі ступені	Ступінь 3	Ступінь 4	Усі ступені	Ступінь 3	Ступінь 4
Нудота	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Діарея	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Блювання	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Мукозит/стоматит	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Показане лікування або профілактичний прийом потужних протиблювальних засобів.

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

Нервова система

Неврологічна токсичність оксаліплатину залежить від дози. Вона головним чином проявляється у вигляді сенсорних периферичних нейропатій, для яких характерна дизестезія та/або парестезія кінцівок, що супроводжуються або не супроводжуються судомами, які часто спричинені холодом. Ці симптоми

спостерігаються приблизно у 95 % хворих, які отримують лікування. Тривалість цих симптомів, регресія яких зазвичай настає між курсами лікування, зростає при збільшенні кількості курсів лікування.

Залежно від тривалості симптомів, таких як біль та/або функціональні порушення (див. «Особливості застосування») необхідна корекція дози або навіть відміна лікування.

Таке функціональне порушення як важкість виконання точних рухів, є можливим наслідком порушення сенсорних функцій. Ризик виникнення стійких симптомів для кумулятивної дози близько 850 мг/м² (тобто 10 курсів) становить приблизно 10 %, для кумулятивної дози 1020 мг/м² (тобто 12 курсів) – приблизно 20 %.

У більшості випадків спостерігається позитивна динаміка неврологічної симптоматики або повне зникнення симптомів на момент припинення лікування.

Через 6 місяців після припинення ад'ювантної терапії колоректального раку у 87 % пацієнтів симптоми не спостерігались або проявлялись у легкій формі.

Через 3 роки і більше у близько 3 % пацієнтів була виявлена або стійка локалізована парестезія помірного ступеня тяжкості (2,3 %), або парестезія, що може заважати функціональній активності (0,5 %).

Повідомлялося про гострі нейросенсорні порушення. Ці симптоми з'являються протягом кількох годин після введення препарату та часто виникають у результаті дії холоду. Вони характеризуються минущою парестезією, дизестезією та гіпестезією або ж проявляються у вигляді гострого синдрому гортанно-глоткової дизестезії. Цей гострий синдром, частота прояву якого за оціночними даними становить від 1 % до 2 %, характеризується суб'єктивним відчуттям дисфагії або диспное без жодних об'єктивних ознак респіраторного дистрес-синдрому (не супроводжується ціанозом або гіпоксією); або ларингоспазму, або бронхоспазму (без стридору або свистячого дихання); спазмом щелепи, порушенням чутливості язика, дизартрією та відчуттям здавленості у груднині.

Хоча у таких випадках призначалися антигістамінні препарати та бронходилататори, ці симптоми швидко минають, навіть при відсутності лікування.

Продовження часу інфузії протягом наступних курсів сприяє зменшенню частоти проявів даного синдрому (див. «Особливості застосування»).

Спостерігались і інші симптоми: спазми щелеп, м'язовий спазм, мимовільні скорочення м'язів, міоклонуси, розлади координації рухів, порушення ходи, атаксія, порушення рівноваги, стискування глотки або грудної клітки, дригучість, дискомфорт та біль. Більш того, одночасно або окремо може виникати пошкодження краніальних нервів у вигляді птозу повік, диплопії, афонії, дисфонії, хрипоті, що іноді називають паралічем голосових зв'язок, дизестезії язика або дизартрії, яку іноді називають афазією, невралгії трійчастого нерва, болі в обличчі або очах, зниження гостроти зору, розладів поля зору.

Інші неврологічні симптоми, такі як дизартрія, втрата сухожильних рефлексів та симптом Лермітта, спостерігалися під час лікування оксаліплатином. Також були поодинокі випадки неврити зорового нерва.

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

Передозування.

Специфічний антидот оксаліплатину невідомий. У разі передозування можна очікувати більш тяжкі побічні ефекти. Необхідний регулярний моніторинг гематологічних показників. Лікування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування оксаліплатину у період вагітності не досліджувалася. Доклінічні дані свідчать про те, що оксаліплатин у терапевтичних дозах може чинити ембріолетальну та/або тератогенну дію на плід, тому препарат не рекомендується застосовувати у період вагітності жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептиви.

Призначення препарату можливе тільки після ретельного зважування користі і ризику, а також після інформування пацієнтки про ризик для плода і за умови її згоди. Під час прийому препарату пацієнтам необхідно 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. Екскреція оксаліплатину у грудне молоко не вивчалася. У період лікування оксаліплатином годування груддю протипоказано.

Діти. Препарат призначений для застосування тільки дорослим.

Особливі заходи безпеки.

Враховуючи токсичність оксаліплатину, рекомендуються такі запобіжні заходи:

- персонал повинен мати відповідну кваліфікацію і бути проінформованим щодо техніки роботи з препаратом.
- При маніпуляціях з препаратом слід додержуватися правил роботи з цитостатиками.
- Вагітним медичним працівникам не можна працювати з препаратом.
- При роботі з препаратом персоналу слід користуватися захисним одягом: халатами, шапочками, масками, окулярами і одноразовими рукавичками.
- Для маніпуляцій з препаратом необхідно виділити спеціальне місце, де заборонено курити, їсти та пити. Робочі поверхні слід закрити одноразовими аркушами абсорбуючого паперу із захисним плівковим покриттям зі зворотного боку.
- Залишки препарату, всі речі та матеріали, що використовуються при розчиненні, розведенні і введенні розчинів оксаліплатину, а також прибиранні (включаючи рукавички), необхідно складати у спеціальні контейнери або надмічні мішки для токсичних відходів і знищувати відповідно зі стандартною лікарняною процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин згідно з діючими нормативними актами щодо знищення небезпечних відходів.
- Необхідно з обережністю прибирати блювоту та екскременти пацієнтів.
- При випадковому потрапленні ліофілізованого порошку або розчинів оксаліплатину на шкіру або слизові оболонки їх слід негайно промити великою кількістю води.

Особливості застосування.

Лікування оксаліплатином має здійснюватися лише у спеціалізованих онкологічних відділеннях під наглядом досвідчених лікарів-онкологів.

Враховуючи обмежену інформацію щодо лікування оксаліплатином хворих із порушеннями функції нирок середньої тяжкості, призначати препарат у таких випадках можна лише після ретельного зважування користі і ризику. При лікуванні оксаліплатином хворих з дисфункцією нирок необхідний регулярний контроль функції нирок і коригування доз залежно від токсичних ефектів.

Пацієнти з алергічними реакціями на сполуки платини в анамнезі мають перебувати під пильним наглядом. У разі анафілактичної/анафілактоїдної реакції на оксаліплатин інфузію препарату слід негайно припинити і призначити відповідне симптоматичне лікування. Повторне призначення оксаліплатину у таких випадках протипоказане. Надходили повідомлення про випадки перехресних реакцій з усіма сполуками платини, які іноді завершувалися летально. У разі екстравазації препарату інфузію слід негайно припинити та призначити звичайне місцеве симптоматичне лікування.

Необхідно пильно контролювати нейротоксичну дію оксаліплатину, особливо у разі комбінованого застосування з іншими нейротоксичними препаратами. Неврологічні обстеження необхідно проводити перед кожною інфузією оксаліплатину і потім періодично.

Якщо під час або протягом кількох годин після двогодинної інфузії оксаліплатину у пацієнта розвивається ларингофарингеальна дизестезія, тривалість наступної інфузії препарату має становити 6 годин. Для запобігання виникненню такої дизестезії потрібно проінформувати пацієнта стосовно необхідності уникнення холоду та ковтання свіжої/холодної їжі і/або напоїв протягом декількох годин після застосування препарату.

При появі симптомів нейротоксичної дії (парестезія, дизестезія) наступні дози оксаліплатину необхідно знижувати залежно від тривалості і тяжкості симптомів:

- якщо симптоми спостерігаються більше 7 днів і турбують пацієнта, наступну дозу оксаліплатину знижують з 85 до 65 мг/м² поверхні тіла (при лікуванні метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/м² поверхні тіла (при ад'ювантній терапії раку товстого кишечника).
- Якщо парестезія без функціональних порушень спостерігається до початку наступного курсу терапії, наступну дозу оксаліплатину знижують з 85 до 65 мг/м² поверхні тіла (при лікуванні метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/м² поверхні тіла (при ад'ювантній терапії раку товстого кишечника).
- Якщо парестезія з функціональними порушеннями спостерігається до початку наступного курсу терапії, оксаліплатин необхідно відмінити.
- У разі зникнення симптомів нейротоксичної дії після відміни препарату можна розглянути доцільність відновлення терапії.

Пацієнтів необхідно інформувати про те, що симптоми периферичної сенсорної нейропатії можуть зберігатися після закінчення лікування оксаліплатином (локалізовані парестезії середньої тяжкості або парестезії, що заважають функціональній діяльності, можуть проявлятися до трьох років після закінчення ад'ювантної терапії оксаліплатином).

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 та може супроводжуватися судомами, артеріальною гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими зоровими та неврологічними розладами (див. розділ «Побічні реакції»). Діагноз RPLS підтверджується за допомогою методів візуалізації головного мозку, бажано МРТ (магнітно-резонансної томографії).

Профілактичне та/або терапевтичне застосування антиеметиків може допомогти послабити шлунково-кишкові токсичні ефекти (нудоту і блювання). Тяжка діарея/блювання можуть спричинити дегідратацію, паралітичну непрохідність кишечника, обструкцію шлунково-кишкового тракту, покаліємію, метаболічний ацидоз і порушення функції нирок, особливо при комбінованому застосуванні оксаліплатину і 5-фторурацилу.

У разі гематологічних токсичних ефектів (кількість нейтрофілів < 1,5 x 10⁹/л та або кількість тромбоцитів < 50 x 10⁹/л) наступний курс терапії оксаліплатином відстрочують до відновлення гематологічних показників. До початку лікування і перед кожним курсом терапії необхідно проводити повний аналіз крові з диференціацією лейкоцитів.

Якщо у пацієнта розвивається запалення слизових оболонок/стоматит з нейтропенією або без неї, наступний курс лікування відстрочується до зменшення тяжкості запалення слизових оболонок/стоматиту до I ступеня або нижче та/або збільшення кількості нейтрофілів до 1,5 x 10⁹/л.

Пацієнтів необхідно проінформувати про ризик виникнення діареї/блювання, запалення слизових оболонок/стоматиту та нейтропенії і про необхідність негайно звертатися до лікаря при появі відповідних симптомів.

Якщо оксаліплатин застосовують у поєднанні з 5-фторурацилом (з фоліновою кислотою або без неї), дози 5-фторурацилу коригують залежно від токсичних ефектів за звичайною схемою.

У разі діареї IV ступеня, нейтропенії III-IV ступеня (кількість нейтрофілів < 1,0 x 10⁹/л) або тромбоцитопенії III-IV ступеня (кількість тромбоцитів < 50 x 10⁹/л) дози оксаліплатину знижують з 85 мг/м² до 65 мг/м² поверхні тіла (при лікуванні метастатичного колоректального раку) або до 75 мг/м² поверхні тіла (при ад'ювантній терапії раку товстого кишечника), а також знижують дози 5-фторурацилу.

У разі непояснених симптомів з боку дихальної системи (таких як непродуктивний кашель, задишка, крепітація або інфільтрати на рентгенограмі легенів) оксаліплатин необхідно відмінити до проведення пульмонологічного обстеження з метою виключення інтерстиціальної хвороби легенів.

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.

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 викликати необоротну безплідність. Жінкам слід уникати вагітності під час прийому препарату та застосовувати надійний засіб контрацепції.

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

Вплив оксаліплатину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не досліджувався, однак потенційно можливі побічні ефекти (такі як запаморочення, нудота, блювання, порушення зору, зокрема тимчасова втрата зору, що проходить після припинення лікування та неврологічні симптоми) можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Таким чином, необхідно попереджати пацієнтів про можливий негативний вплив препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Одноразове введення оксаліплатину у дозі 85 мг/м² поверхні тіла безпосередньо перед введенням 5-фторурацилу не впливає на експозицію 5-фторурацилу. Дослідження *in vitro* не виявили значного витіснення оксаліплатину, зв'язаного з білками плазми крові, при комбінованому застосуванні з такими препаратами як еритроміцин, саліцилати, гранісетрон, паклітаксел і натрію вальпроат.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антинеопластичний агент оксаліплатин (цис-[оксалато(транс-1-1,2-діаміноциклогексан) платина]) належить до нового класу сполук платини, в яких атом платини утворює комплекс с 1,2-діаміноциклогексаном (DACH) і оксалатною групою. Оксаліплатин є енантіомером.

Оксаліплатин виявляє цитотоксичну дію *in vitro* і протипухлинну дію *in vivo* щодо широкого спектра тест-систем, зокрема моделей колоректального раку людини. Була продемонстрована активність оксаліплатину *in vitro* та *in vivo* щодо різних моделей раку, резистентних до цисплатину.

При комбінованому застосуванні оксаліплатину і 5-фторурацилу *in vitro* та *in vivo* спостерігається синергічний цитотоксичний ефект.

Механізм дії оксаліплатину остаточно не з'ясований, однак дослідження показали, що водні деривати, які утворюються при біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК і спричиняють формування міжниткових і внутрішньониткових зшивок у ДНК, внаслідок чого порушується синтез ДНК і спостерігаються цитотоксичний і протипухлинний ефекти.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика окремих активних метаболітів не досліджувалася. Фармакокінетичні показники для ультрафільтрованої платини (суміші всіх незв'язаних, активних і неактивних сполук платини) після двогодинних інфузій оксаліплатину у дозі 130 мг/м² поверхні тіла кожні 3 тижні (1-5 курсів) або у дозі 85 мг/м² поверхні тіла кожні 2 тижні (1-3 курси) наведені у таблиці.

Доза	C _{max} (мкг/мл)	ПФК ₀₋₄₈ (мкг год /мл)	ПФК (мкг год /мл)	t ½α (год)	t ½β (год)	t ½γ (год)	V _{ss} (л)	CL (л/год)
85 мг/м²								
Середні показники	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Стандартне відхилення	0,193	0,647	1,4	0,35	5,74	406	199	6,35
130 мг/м²								
Середні показники	1,21	8,2	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Стандартне відхилення	0,1	2,4	4,6	0,06	2,9	19	261	3,07

Наприкінці двогодинної інфузії 15 % введеної платини перебуває у системному кровообігу, а 85 % швидко розподіляється у тканинах або виводиться з сечею. Унаслідок необоротного зв'язування з еритроцитами і альбуміном плазми крові періоди напіввиведення платини у цих сполуках близькі до часу природного оновлення еритроцитів і альбуміну плазми крові. При введенні оксаліплатину кожні 2 тижні у дозі 85 мг/м² поверхні тіла або кожні 3 тижні у дозі 130 мг/м² поверхні тіла кумуляції платини в ультрафільтраті плазми крові не спостерігається, а рівноважний стан досягається вже після першого курсу терапії. Інтер- та інтрасуб'єктна варіабельність фармакокінетичних показників загалом невелика.

Біотрансформація *in vitro* вважається результатом безферментної деградації. Немає ознак цитохром Р450 опосередкованого метаболізму діаміноциклогексанового кільця.

В організмі людини оксаліплатин інтенсивно біотрансформується. Після закінчення двогодинної інфузії препарату незмінений оксаліплатин вже не виявляється в ультрафільтраті плазми крові. У системному кровообігу були ідентифіковані кілька цитотоксичних продуктів біотрансформації оксаліплатину, зокрема монохлор-, дихлор- і діакво-DAСН сполуки платини. Пізніше також виявляються неактивні кон'югати платини. Платина екскретується переважно з сечею (за 5 діб 54 % дози виводиться з сечею і < 3 % – з фекаліями). Більшість платини виводиться протягом 48 годин після введення препарату. У хворих із порушеннями функції нирок кліренс платини значно нижчий, ніж у пацієнтів без таких порушень ($9,95 \pm 1,91$ л/год порівняно з $17,6 \pm 2,18$ л/год). Окрім того, у них статистично значимо нижчий об'єм розподілу ($241 \pm 36,1$ л порівняно з $330 \pm 40,9$ л). Кліренс платини у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок не досліджувався.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий порошок або маса.

Несумісність.

- Оксаліплатин не можна вводити разом з лужними лікарськими засобами (зокрема 5-фторурацилом, триметамолом і препаратами фолінової кислоти, що містять триметамол).
- Оксаліплатин не можна розчиняти у 0,9 % розчині натрію хлориду або розводити 0,9 % розчином натрію хлориду.
- Оксаліплатин не можна змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному мішку/флаконі або одній інфузійній лінії (інструкції щодо одночасного введення фолінової кислоти наведені у розділі «Спосіб застосування»).
- Оксаліплатин не можна вводити за допомогою інфузійних систем, до складу яких входять алюмінієві частини, або через голки, що містять алюміній.
- Не слід розводити сольовими розчинами, що містять хлориди (включаючи хлориди Са, К та Na).

Термін придатності. 3 роки.

Розчин з концентрацією оксаліплатину 5 мг/мл, приготований в оригінальному флаконі з мікробіологічної і хімічної точок зору необхідно використати негайно.

Розведений розчин для інфузій є фізично і хімічно стабільним протягом 24 годин у разі зберігання при температурі 2-8 °С. З мікробіологічної точки зору розведений розчин слід використовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не використали одразу ж, за терміном і умовами його зберігання має стежити відповідальна особа. Період зберігання розчину не має перевищувати 24 годин при температурі 2-8 °С.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Флакон з безбарвного скла, закупорений пробкою з хлорбутилового каучуку і алюмінієвим обтискним ковпачком; 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ, Австрія/
EBEWEPharma Ges.m.b.H. NfgKG, Austria
(відповідальний за пакування, випуск серії)

Онкотек Фарма Продукцйон ГмбХ, Німеччина/
Oncotec Pharma Produktion GmbH, Germany.
(відповідальний за виробництво in bulk)

Місцезнаходження.

Мондзеештрассе, 11, А-4866, Унтерах, Австрія/
Mondseestrasse 11, A-4866, Unterach Austria

Ам Фармапарк, 06861, Дессау-Рослау, Німеччина/
Am Pharmapark 06861, Dessau-Rosslau Germany.