

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.07.2021 № 1452
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.

Антинеопластичні засоби. Сполуки платини. Оксаліплатин. 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 (5-ФУ) 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 та чинить цитотоксичну і протипухлинну дію.

У пацієнтів з метастазуючим колоректальним раком повідомлялося про ефективність оксаліплатину (85 мг/м² кожні 2 тижні) у поєднанні з 5-ФУ/фолінієвою кислотою у процесі трьох клінічних досліджень.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика окремих активних сполук не вивчалася. Фармакокінетика ультрафільтрубельної платини представлена 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 в 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 крові після закінчення двогодинної інфузії. Декілька цитотоксичних продуктів біотрансформації, зокрема монохлор-, дихлор- і діаква-ДАЦГ сполуки платини, ідентифіковані у системному кровотоці разом з низкою неактивних кон'югатів у пізніших точках часу.

Елімінація

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

Значне зменшення кліренсу зі 17,6 ± 2,18 л/год до 9,95 ± 1,91 л/год спостерігалось при ураженні нирок разом зі статистично значущим зменшенням об'єму розподілу з 330 ± 40,9 до 241 ± 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 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 підвищеною чутливістю в анамнезі до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- у період годування груддю;
- з мієлосупресією до початку першого курсу лікування, про яку свідчить початковий рівень нейтрофілів < 2 x 10⁹/л та/або кількість тромбоцитів < 100 x 10⁹/л;
- з наявністю периферичної сенсорної нейропатії 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, вживати їжу та 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 оксалиплатину потрапляє на шкіру, її необхідно негайно і ретельно промити водою. Якщо порошок, розчин-концентрат або розчин для інфузій оксалиплатину потрапляє на слизові оболонки, їх необхідно негайно і ретельно промити водою.

Утилізація

Залишки препарату і всі предмети, що використовувалися для розчинення, розведення і введення оксалиплатину, 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 оксалиплатину 85 мг/м² безпосередньо перед введенням 5-фторурацилу, не спостерігалось змін рівня біодоступності 5-фторурацилу.

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

Особливу обережність слід виявляти, якщо пацієнт отримує оксалиплатин разом з іншими лікарськими засобами, які впливають на подовження інтервалу QT. У випадку супутнього застосування таких лікарських засобів слід уважно спостерігати за інтервалом QT (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування лікарських засобів, пов'язаних з рабдоміолізом, одночасно із застосуванням оксалиплатину має проводитися з особливою обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Оксалиплатин 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 помірними порушеннями 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 підвищеної чутливості

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 оксалиплатину таким пацієнтам протипоказане. Надходили повідомлення про випадки перехресних реакцій з усіма сполуками платини, які іноді завершувалися летально. У випадку екстравазації оксалиплатину 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. розділ «Побічні реакції») у процесі 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 щодо 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 непокоять 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 СОЗЛ були зареєстровані у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у складі комбінованої хіміотерапії. СОЗЛ є рідкісним оборотним 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 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-ФУ.

Повідомлялося про випадки ішемії кишечника, включаючи летальні випадки, при лікуванні оксаліплатином. У разі ішемії кишечника лікування оксаліплатином слід припинити та вжити належних заходів (див. розділ «Побічні реакції»). 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 прийняттого рівня. Необхідно проводити розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули до початку лікування і перед кожним наступним курсом. Можуть додатково спостерігатися мієлосупресивні ефекти. Пацієнти з тяжкою та стійкою мієлосупресією знаходяться у групі високого ризику розвитку інфекційних ускладнень. Сепсис, нейтропенічний сепсис та септичний шок спостерігалися у пацієнтів, які приймали оксаліплатин, включаючи летальні

випадки (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні цих симптомів застосування оксаліплатину слід припинити.

Пацієнтів потрібно 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 із 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 ступеня, нейтропенія III-IV ступеня (кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$), фебрильна нейтропенія (гарячка невідомого походження без клінічно або мікробіологічно підтвердженої інфекції, абсолютна кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, одноразове підвищення температури до $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ або постійна температура на рівні $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ протягом більше однієї години) або 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) додатково до необхідного зменшення дози 5-фторурацилу.

У разі введення оксаліплатину інтраперитонеально (неналежний шлях введення) можуть виникати крововиливи у черевну порожнину.

Легеневі прояви

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. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку системи крові

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) є небезпечною для життя побічною реакцією (частота невідома). Застосування оксаліплатину слід припинити при появі перших ознак мікроангіопатичної гемолітичної анемії, а також при раптовому падінні рівня гемоглобіну зі супутньою тромбоцитопенією, підвищеним рівнем білірубіну, креатиніну, азоту сечовини крові та лактатдегідрогенази у сироватці крові. Ниркова недостатність може зберігатися і після припинення застосування препарату, у цьому випадку слід провести гемодіаліз.

У пацієнтів, які отримували лікування оксаліплатином, повідомлялося про випадки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), включаючи летальні випадки. У випадку діагнозу ДВЗ лікування слід припинити і призначити належне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Подовження інтервалу QT

Подовження інтервалу QT може підвищувати ризик шлуночкової аритмії, включаючи піруетну тахікардію, в тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). За інтервалом QT слід уважно спостерігати постійно до та після застосування оксаліплатину. Особливу увагу слід звернути на пацієнтів з подовженням інтервалу QT в анамнезі та на пацієнтів зі схильністю до подовження інтервалу QT, пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що можуть сприяти подовженню інтервалу QT, а також на пацієнтів з порушеннями електролітного обміну, такими як гіпокаліємія, гіпокальціємія або гіпомagneмія. У випадку подовження інтервалу QT лікування оксаліплатином слід припинити (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Рабдоміоліз

У пацієнтів, які отримували лікування оксаліплатином, повідомлялося про випадки рабдоміолізу, включаючи летальні випадки. У випадку болю та набряку м'язів, які супроводжуються слабкістю, гарячкою або темною сечею, лікування оксаліплатином слід

припинити. Після підтвердження діагнозу рабдоміоліз потрібно вжити належних заходів. Застосування лікарських засобів, пов'язаних з рабдоміолізом, одночасно зі застосуванням оксаліплатину має проводитися з особливою обережністю (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Виразка шлунка/шлунково-кишкова кровотеча та перфорація

Оксаліплатин може викликати виразку шлунка та потенційні ускладнення, такі як шлунково-кишкова кровотеча і перфорація, що може мати летальні наслідки. У випадку виразки шлунка лікування оксаліплатином слід припинити і вжити належних заходів (див. розділ «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 протягом 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 використовувати ефективний засіб контрацепції.

Лактоза

У разі встановлення непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дотепер не існує доступної інформації щодо безпеки застосування препарату вагітним. У процесі 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 протизаплідні засоби. Застосування оксаліплатину необхідно розглядати тільки після інформування пацієнта щодо ризику для плода і тільки при наявності згоди пацієнта. Відповідні протизаплідні заходи необхідно застосовувати у процесі лікування, а також протягом 4 місяців після припинення лікування для жінок і 6 місяців для чоловіків. Оксаліплатин може мати негативний вплив на фертильність.

Період годування груддю. Проникнення препарату у грудне молоко не вивчали. Годування груддю у процесі лікування оксаліплатином протипоказане.

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

Вплив лікарського засобу на здатність керувати автомобілем не вивчався. Проте, оскільки прийом оксаліплатину спричиняє підвищений ризик виникнення запаморочення, нудоти, блювання та інших неврологічних симптомів, що впливають на ходу і рівновагу, лікарський засіб 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 години при температурі 2–8 °С.

Препарат призначений тільки для лікування дорослих

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

Рекомендована доза оксаліплатину для лікування метастазуючого колоректального раку становить 85 мг/м² внутрішньовенно із введенням повторних доз кожні 2 тижні.

Дози підлягають корекції з урахуванням переносимості (див. розділ «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-ФУ. У випадку застосування схеми із введенням 5-фторурацилу потрібно кожні 2 тижні поєднувати болюсне введення та безперервну інфузію 5-фторурацилу.

Особливі групи пацієнтів

Хворі з порушеннями функції нирок

Досліджень оксаліплатину з участю пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок не проводили. Лікування пацієнтів з помірним ураженням нирок можна розпочинати у звичайній рекомендованій дозі (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідність у корекції дози для пацієнтів з легкими порушеннями функції нирок відсутня.

Пацієнти з ураженням печінки

У дослідженні фази I, що включало пацієнтів з різним рівнем ураження печінки, частота і тяжкість гепатобіліарних порушень, можливо, була пов'язана з прогресуючим захворюванням та аномальними результатами печінкових проб на початку дослідження. У процесі клінічних досліджень не проводили спеціальної корекції доз для хворих із порушеннями 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 від 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-фторурацилом.

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 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 для застосування з фолієвою кислотою (кальцію фолінат або динатрію фолінат)

Оксаліплатин у дозі 85 мг/м², розведений у 250–500 мл 5 % розчину глюкози (50 мг/мл), вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії одночасно з внутрішньовенною інфузією фолієвої 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. Фолієва кислота не повинна містити трометамол як допоміжну речовину, 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 щодо 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»).

НКОЛИ 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 зі симптоматичним лікуванням інших проявів інтоксикації.

Побічні реакції.

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

За частотою побічні реакції розподілені у таблиці таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (не можна визначити на основі доступних даних).

Подальші деталі наведені після таблиці.

Класи систем/органів	Побічні реакції за частотою
<i>Інфекції та інвазії</i>	Дуже поширені: інфекція. Поширені: риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів, нейтропенічний сепсис. Непоширені: сепсис ⁺⁺⁺⁺ .
<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, гіперглікемія, гіпокаліємія, гіпернатріємія. Поширені: дегідратація, гіпокальцемія. Непоширені: метаболічний ацидоз.
<i>Психічні порушення</i>	Поширені: депресія, безсоння. Непоширені: нервозність.
<i>З боку нервової системи</i>	Дуже поширені: периферична сенсорна нейропатія, головний біль, сенсорні порушення, розлад смаку.

	Поширені: запаморочення, моторний неврит, менінгізм. Рідко поширені: дизартрія, синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ).
<i>З боку органів зору</i>	Поширені: кон'юнктивіт, порушення зору. Рідко поширені: 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>	Непоширені: ототоксичність. Рідко поширені: глухота.
<i>З боку судинної системи</i>	Поширені: кровоточивість, гіперемія, тромбофлебіт глибоких вен, артеріальна гіпертензія.
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	Дуже поширені: задишка, кашель, носова кровотеча. Поширені: гикавка, емболія легеневої артерії. Рідко поширені: інтерстиціальне захворювання легень (іноді летальне), фіброз легень**.
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Дуже поширені: діарея, нудота, блювання, стоматит/мукозит, біль у животі, запор. Поширені: диспепсія, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча. Непоширені: кишкова непрохідність, обструкція кишечника. Рідко поширені: коліт, діарея, спричинена <i>Clostridium difficile</i> , панкреатит. Частота невідома: езофагіт.
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Дуже поширені: шкірні реакції, алопеція. Поширені: ексфоціація шкіри (тобто синдром «долоні-стопи»), еритематозні висипання, шкірні 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 сечовидільної системи</i>	Поширені: гематурія, дизурія, аномальна частота і болісні позиви до сечовипускання.
<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).
<i>Дослідження</i>	Дуже поширені: підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня білірубину у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові, збільшення маси тіла (при ад'ювантній терапії). Поширені: підвищення рівня креатиніну, втрата маси тіла (при лікуванні метастатичного раку).
<i>Травми, отруєння та післяпроцедурні ускладнення</i>	Поширені: падіння.
<i>З боку серцевої системи</i>	Частота невідома: гострий коронарний синдром, включаючи інфаркт міокарда, коронарний артеріоспазм і стенокардію у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у поєднанні з 5-ФУ або бевацизумабом.

* 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 шкірні висипання, 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 до некрозу, особливо при інфузійному введенні оксаліплатину у периферичну вену (див. розділ «Особливості застосування»).
- ++++ Часто спостерігається септична нейтропенія, у тому числі з летальним наслідком.

Інфекції та інвазії

Частота побічних реакцій серед пацієнтів (%)

Оксаліплатин та 5-ФУ/ФК 85 мг/м ² кожні 2 тижні	Лікування метастазів Усі ступені	Ад'ювантна терапія Усі ступені
Сепсис (включаючи сепсис, у тому числі нейтропенічний)	1,5	1,7

Дані постмаркетингових досліджень (частота невідома):

септичний шок, включаючи летальні наслідки.

З боку системи крові та лімфатичної системи

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

Рідко поширені

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ), включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

Дані постмаркетингових досліджень (частота невідома):

гемолітичний уремічний синдром, аутоімунна панцитопенія, вторинна лейкопенія.

З боку імунної системи

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

З боку нервової системи

Неврологічна токсичність оксаліплатину залежить від дози. Вона проявляється периферичною сенсорною нейропатією, яка характеризується дизестезією та/або парестезією кінцівок зі 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. розділ «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 помірними або відсутні. 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. розділ «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 у грудній клітці. Крім того, дисфункція черепних нервів може супроводжуватися або розвиватися у вигляді окремого явища, такого як птоз, диплопія, афонія/дисфонія/хриплисть, 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 Лерміте у процесі лікування оксаліплатином. Зареєстровані поодинокі випадки неврити зорового нерва.

Дані постмаркетингових досліджень (частота невідома):

конвульсії, ішемічні та геморагічні порушення мозкового кровообігу, падіння.

Серцеві розлади

Дані постмаркетингових досліджень (частота невідома):

подовження інтервалу QT, яке може призводити до шлуночкової аритмії, включаючи піруетну тахікардію, можливі летальні наслідки (див. розділ «Особливості застосування»).

Гострий коронарний синдром, включаючи інфаркт міокарда та коронарний артеріоспазм та стенокардію у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у поєднанні з 5-фторурацилом та бевацизумабом.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Дані постмаркетингових досліджень (частота невідома):

ларингоспазм, пневмонія та бронхопневмонія, у тому числі з летальним наслідком.

З боку шлунково-кишкового тракту

Гастроінтестинальна токсичність 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
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.

Дані постмаркетингових досліджень (частота невідома):

ішемія кишечника, включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»); виразка шлунка та перфорація, включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»); езофагіт.

Гепатобіліарні розлади

Дуже рідко поширені: 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

Дані постмаркетингових досліджень (частота невідома):

алергічний васкуліт.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Досвід постмаркетингового застосування (частота невідома):

рабдоміоліз, включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок і сечовидільної системи

Дуже рідко поширені: 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 лікарськими засобами в одному флаконі для інфузій або вводити одночасно в одній лінії для інфузій. Оксаліплатин можна вводити разом зі 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. розділ «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 Шпеціалпрепарате мБХ/
Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 15.07.2021.