

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.02.2013 № 128
Реєстраційне посвідчення
№ UA/7653/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.05.2015 № 277

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ОКСАЛПЛАТИН
(OXALIPLATIN)

Склад:

діюча речовина: oxaliplatin;

1 мл розчину містить 2 мг оксаліплатину, в перерахуванні на 100 % речовину, по 25 мл (50 мг) або 50 мл (100 мг) у флаконі;

допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма.

Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Інші антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ L01X A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Оксаліплатин – протипухлинний препарат, похідне платини, у молекулярній структурі якого атом платини утворює комплекс з оксалатом і 1,2-діаміноциклогексаном. Активна речовина є енантіомером. Оксаліплатин виявляє широкий спектр цитотоксичної дії *in vitro* і протипухлинної дії *in vivo* на різних моделях пухлин, включаючи моделі колоректального раку. Також виявляє активність *in vitro* та *in vivo* на різних моделях, стійких до цисплатину. У комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) спостерігалася синергічна цитотоксична дія *in vivo* та *in vitro*. Механізм дії обумовлений взаємодією оксаліплатину з ДНК шляхом утворення між- та внутрішньоспиральних ланцюгів і пригніченням синтезу ДНК. Таким чином, порушується синтез ДНК, що призводить до цитотоксичного та протипухлинного ефектів.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення оксаліплатин, головним чином, акумулюється в еритроцитах і не переходить до плазми. 85-88 % платини зв'язуються з білками у перші 5 годин після введення. Оксаліплатин зазнає швидкої неферментної

біотрансформації з утворенням реактивних комплексів платини. Активні метаболіти оксаліплатину належать до групи ДАЦГ-комплексів платини. Фармакокінетика окремих активних метаболітів не визначена.

Виведення. Оксаліплатин виводиться з організму головним чином шляхом ниркової екскреції. Платина виводиться переважно із сечею протягом перших 48 годин після введення. До 5-го дня приблизно 54 % усієї дози виявляється у сечі та менше 3 % – у фекаліях. Період напіввиведення ультрафільтрованої платини (оксаліплатин і вільні метаболіти оксаліплатину) становить 273 ± 19 годин. Виведення платини з еритроцитів триває приблизно 48 днів.

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках. Значне зниження кліренсу з $17,55 \pm 2,18$ л/год до $9,95 \pm 1,91$ л/год спостерігається при нирковій недостатності разом зі статистично значним зменшенням V_d з $330 \pm 40,9$ до $241 \pm 36,1$ л.

Є дані, що при введенні оксаліплатину відбувається збільшення показників AUC платини в ультрафільтраті плазми (УФП), AUC/доза та зниження загального і ниркового кліренсу (CL) та V_{ss} у міру збільшення ступеня ниркової недостатності, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня. Загальний кліренс платини в УФП зменшувався на 26 % при легкому, на 57 % при середньому, на 79 % при тяжкому ступені ниркової недостатності порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок. Нирковий кліренс платини в УФП зменшувався у пацієнтів з порушеннями функції нирок на 30 % при легкому, на 65 % при середньому та на 84 % при тяжкому ступені ниркової недостатності порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок.

Також спостерігалось збільшення бета-періоду напіввиведення платини в УФП у міру збільшення ступеня ниркової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжким ступенем ниркової недостатності. Ці дані викликають занепокоєння стосовно пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, і їх слід неодмінно брати до уваги, призначаючи оксаліплатин пацієнтам з нирковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливі заходи безпеки»).

Клінічні характеристики.

Показання.

У комбінації з 5-фторурацилом та фоліновою кислотою оксаліплатин рекомендується для:

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

Протипоказання.

Препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам:

- з підвищеною чутливістю до оксаліплатину або до будь-якої з допоміжних речовин в анамнезі;
- у період годування груддю;
- при мієлосупресії (кількість нейтрофілів $< 2 \cdot 10^9$ /л та/або кількість тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9$ /л) до початку першого циклу лікування;
- при периферичній сенсорній нейропатії, що супроводжується функціональними порушеннями, до початку першого циклу лікування;
- при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Особливі заходи безпеки.

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

Порушення функції нирок. За пацієнтами із порушенням функції нирок легкого та середнього ступеня тяжкості слід ретельно спостерігати з метою виявлення побічних реакцій та корегувати дозу залежно від рівня токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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 під час інфузії застосування препарату слід негайно припинити та розпочати відповідне симптоматичне лікування. Повторне введення оксаліплатину таким пацієнтам протипоказане. Є дані 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.

Неврологічні симптоми. Слід ретельно контролювати прояви неврологічної токсичності оксаліплатину, особливо у разі застосування в комбінації з лікарськими засобами, що характеризуються специфічною неврологічною токсичністю. Перед початком кожного введення, а потім періодично після введення необхідно проводити неврологічне обстеження хворого.

Хворим, у яких під час інфузії або протягом кількох годин після проведення 2-годинної інфузії розвивається гостра гортанно-глоткова дизестезія (див. «Побічні реакції»), наступне введення препарату слід проводити не раніше ніж через 6 годин. Для запобігання виникненню такої дизестезії потрібно проінформувати пацієнта про необхідність уникати холоду та ковтання холодної їжі і/або напоїв протягом декількох годин після застосування препарату.

Периферична нейропатія. Якщо виникають неврологічні симптоми (парестезія, дизестезія), корекція дози оксаліплатину повинна відповідати тривалості та ступеню тяжкості цих симптомів:

- якщо симптоми зберігаються більше 7 днів та непокоять пацієнта, наступну дозу оксаліплатину слід зменшити на 25 %;
- якщо парестезія без функціональних порушень зберігається до наступного циклу лікування, наступну дозу оксаліплатину слід зменшити на 25 %;
- якщо парестезія з функціональними порушеннями зберігається до наступного циклу, лікування оксаліплатином слід припинити;
- якщо ці симптоми зникають після припинення лікування оксаліплатином, можна розглянути питання про поновлення лікування.

Необхідно проінформувати пацієнтів, що симптоми сенсорної периферичної нейропатії можуть зберігатися після припинення лікування. Помірна локалізована парестезія або парестезія, що може заважати функціональній активності, можуть спостерігатися протягом більше 3 років після припинення ад'ювантної терапії.

Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS). Випадки виникнення синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS, також відомого як PRES (синдром зворотної задньої енцефалопатії)) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у складі комбінованої хіміотерапії. RPLS є рідкісним зворотним неврологічним захворюванням, що швидко розвивається 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).

Нудота, блювання, діарея, дегідратація та гематологічні зміни. Шлунково-кишкова токсичність оксаліплатину, яка проявляється у вигляді нудоти та блювання, потребує

застосування протиблювотних засобів з профілактичною та/або лікувальною метою (див. розділ «Побічні реакції»).

Сильний пронос та/або блювання можуть призвести до зневоднення організму, паралітичної кишкової непрохідності, обструкції кишечника, гіпокаліємії, метаболічного ацидозу та порушення функції нирок, особливо при комбінованому застосуванні оксаліплатину з 5-фторурацилом.

У разі розвитку гематологічної токсичності (кількість нейтрофілів $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ або кількість тромбоцитів $< 75 \cdot 10^9/\text{л}$) початок наступного курсу відкладають до встановлення допустимих рівнів гематологічних показників. Розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули слід проводити до початку терапії оксаліплатином та перед кожним наступним курсом.

Пацієнтів необхідно поінформувати, що у разі розвитку діареї/блювання, мукозиту/стоматиту та нейтропенії після застосування оксаліплатину та 5-фторурацилу слід негайно звернутися до лікаря для отримання належного лікування цих симптомів.

У разі розвитку мукозиту/стоматиту, що супроводжується або не супроводжується нейтропенією, наступне призначення препарату слід відкласти, поки прояви мукозиту/стоматиту не зменшаться і не досягнуть I ступеня тяжкості або нижче, та/або до встановлення кількості нейтрофілів $> 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Якщо оксаліплатин комбінують з 5-фторурацилом (з фоліновою кислотою або без неї), у зв'язку з токсичністю 5-фторурацилу зазвичай рекомендується корекція його дози.

При діареї 4-го ступеня (за класифікацією BOO3), нейтропенії 3-4-го ступеня (кількість нейтрофілів $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$) або тромбоцитопенії 3-4 ступеня (кількість тромбоцитів $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$) при зниженні дози 5-фторурацилу також необхідно знизити дозу оксаліплатину на 25 %.

Легеневі прояви. У разі виникнення респіраторних симптомів неясної етіології, таких як непродуктивний кашель, диспное, крепітація або легеневі інфільтрати на рентгенограмі, необхідно припинити лікування оксаліплатином до виключення інтерстиціального пневмоніту шляхом проведення додаткових обстежень легенів (див. «Побічні реакції»).

Печінкові прояви. У 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.

Вагітність. Стосовно застосування вагітним дивіться розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Фертильність. Є дані, що 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 надійний засіб контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У хворих, які отримували разову дозу оксаліплатину $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ безпосередньо перед застосуванням призначення 5-фторурацилу, не спостерігалось зміни фармакологічної дії 5-фторурацилу.

У ході досліджень *in vitro* не спостерігалось суттєвого заміщення оксаліплатину, зв'язаного з білками плазми, такими лікарськими засобами: еритроміцин, саліцилати, гранісетрон, паклітаксел та вальпроат натрію.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. На цей час немає даних стосовно безпеки застосування оксаліплатину для лікування вагітних жінок. Є дані про токсичний вплив препарату на репродуктивну систему тварин.

Таким чином, оксаліплатин не рекомендується призначати під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептиви.

Питання про призначення оксаліплатину для лікування вагітної може розглядатися лише після чіткого інформування пацієнтки про ризик для плода та отримання її згоди.

Під час прийому препарату пацієнти повинні застосовувати належні заходи контрацепції. Необхідно продовжувати їх застосування після закінчення лікування: жінкам протягом 4-х місяців, чоловікам – протягом 6 місяців.

Оксаліплатин може мати негативний вплив на фертильність.

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

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

Дія на здатність керувати автомобілем не вивчалася. Проте оскільки прийом оксаліплатину підвищує ризик виникнення запаморочення, нудоти, блювання та інших неврологічних симптомів, що впливають на ходьбу і рівновагу, лікування може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем.

На здатність пацієнтів керувати транспортними засобами і працювати з механізмами можуть впливати порушення зору, зокрема тимчасова втрата зору (проходить після припинення терапії). Таким чином, пацієнтів необхідно попереджати про можливий вплив цих проявів на здатність керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для лікування дорослих.

Рекомендована доза оксаліплатину при призначенні ад'ювантної терапії становить 85 мг/м² внутрішньовенно, цю ж дозу вводять повторно кожні два тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

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

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

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

Оксаліплатин вводять у вигляді 2-6 годинної внутрішньовенної інфузії, розвівши у 250–500 мл 5 % розчину глюкози для отримання концентрації від 0,2 мг/мл до 0,7 мг/мл; 0,7 мг/мл відповідає найвищій концентрації, що застосовується у клінічній практиці при дозі оксаліплатину 85 мг/м².

Оксаліплатин переважно вводять у комбінації з безперервною інфузією 5-фторурацилу.

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

Особливі категорії пацієнтів.

Хворі з порушеною функцією нирок. Оксаліплатин забороняється застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

У пацієнтів з легким та середнім ступенем ниркової недостатності рекомендована доза оксаліплатину становить 85 мг/м² (див. розділи «Протипоказання», «Фармакологічні властивості»).

Печінкова недостатність. Зміна дозування для хворих зі слабкою або помірною недостатністю функції печінки не потрібна.

Є дані, що у пацієнтів із печінковою недостатністю різного ступеня тяжкості частота та тяжкість гепатобіліарних розладів була пов'язана із прогресуванням захворювання та наявним відхиленнями функції печінки.

Пацієнти літнього віку. Не спостерігалось збільшення токсичності оксаліплатину при його застосуванні як монотерапії або комбінованої терапії з 5-фторурацилом у хворих віком понад 65 років. Таким чином, немає необхідності у спеціальній корекції доз для пацієнтів літнього віку.

Діти. Відповідних показань для застосування оксаліплатину дітям не існує. Ефективність застосування оксаліплатину як монотерапії дітям із солідними пухлинами не була встановлена.

Спосіб застосування.

Перед введенням оксаліплатин слід розводити. Для розведення концентрату для приготування розчину для інфузії слід застосовувати лише рекомендований розчинник – розчин глюкози 5 %.

Оксаліплатин застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії. Застосування препарату не потребує гіпергідратації.

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

Інфузія оксаліплатину повинна завжди проводитися раніше, ніж інфузія 5-фторурацилу.

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

Інструкції щодо застосування та утилізації. При приготуванні розчинів оксаліплатину необхідно дотримуватись застережних заходів, як і при роботі з іншими потенційно токсичними речовинами.

Поводження з цією цитотоксичною речовиною вимагає від медичного персоналу дотримання всіх застережних заходів для гарантії захисту працівника та його оточення.

Приготування розчинів для ін'єкцій цитотоксичних речовин повинен здійснювати досвідчений спеціаліст, обізнаний із питаннями застосування цих лікарських засобів, з дотриманням умов, що гарантують захист навколишнього середовища та, насамперед, персоналу, який працює з цими лікарськими засобами. Необхідна наявність спеціально призначеної ділянки для здійснення підготовчих операцій. У відведеній для цього ділянці заборонено палити, вживати їжу або напої.

Персонал повинен бути забезпечений відповідними матеріалами для роботи з лікарським засобом, медичними халатами зі значно довшими рукавами, захисними масками, головними уборами, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, захисними покриттями для робочого місця, контейнерами та пакетами для збору відходів.

Особлива обережність необхідна при контакті з екскрементами та блювотними масами хворого.

Слід попередити вагітних жінок про необхідність уникнення роботи з цитотоксичними

речовинами.

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

При потраплянні концентрату оксаліплатину, відновленого розчину або розчину для інфузій на шкіру слід негайно та ретельно промити водою уражену ділянку.

При потраплянні концентрату оксаліплатину, відновленого розчину або розчину для інфузій на слизові оболонки слід негайно та ретельно промити водою уражену ділянку.

Спеціальні застереження щодо введення.

– Ніколи не застосовувати препарат у нерозведеному вигляді.

– Використовувати лише рекомендовані розчинники.

Інструкція щодо застосування з фоліноювою кислотою (динатрію фолінатом або кальцію фолінатом).

Внутрішньовенна інфузія оксаліплатину 85 мг/м² у 250-500 мл 5 % розчину глюкози проводиться в той же самий час, що і внутрішньовенна інфузія фолінової кислоти у 5 % розчині глюкози. Вона триває від 2 до 6 годин і проводиться за допомогою Y-подібної інфузійної системи з розвилкою безпосередньо перед місцем інфузії.

Ці два лікарські засоби не можна змішувати в одному ін'єкційному мішку. Фолінова кислота не повинна містити трометамол як допоміжну речовину. Її потрібно розводити тільки 5 % розчином глюкози і ніколи не застосовувати для цього лужні розчини або натрію хлорид чи розчини, що містять хлориди.

Інструкція щодо застосування із 5-фторурацилом.

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

Після введення оксаліплатину інфузійну систему треба промити, і тільки після цього вводити 5-фторурацил.

Для отримання додаткової інформації стосовно препаратів, які можна комбінувати з оксаліплатином, звертайтеся до загальної характеристики лікарського засобу відповідного виробника.

Концентрат для розчину для інфузій. Перед застосуванням проводять візуальний контроль. Можна застосовувати лише прозорий розчин, без часток.

Препарат призначений лише для одноразового застосування. Будь-який невикористаний розчин підлягає знищенню.

Розведення перед інфузією. Відбирають з флакона необхідну кількість концентрату для приготування розчину та розводять 5 % розчином глюкози 250-500 мл для отримання концентрації оксаліплатину від 0,2 мг/мл до 0,7 мг/мл. Фізична та хімічна стабільність оксаліплатину продемонстрована при концентрації від 0,2 мг/мл до 2 мг/мл.

Вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Після розведення 5 % розчином глюкози фізико-хімічна стабільність розчину зберігається 48 годин при температурі від 2 до 8 °C або 24 години при температурі 25 °C.

Проте, з мікробіологічної точки зору, готовий розчин слід використати одразу. Якщо розчин не був введений одразу ж після приготування, відповідальність за дотримання умов та терміну зберігання несе виключно спеціаліст, що застосовує розчин. Термін зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °C, якщо розведення

проводилось із дотриманням правил асептики, в контрольованих та стандартизованих умовах.

Інфузійний розчин слід використати негайно.

Препарат призначений для одноразового використання. Невикористаний розчин потрібно знищити.

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

Ніколи не використовувати розчини, які містять хлориди, або розчин хлориду натрію для розведення.

Сумісність розчину оксаліплатину для інфузій тестувалась зі стандартними ПВХ-системами для введення.

Інфузія. Застосування оксаліплатину не потребує прегідратації. Оксаліплатин, розведений у 250-500 мл 5 % розчину глюкози для отримання концентрації не менше 0,2 мг/мл, слід вводити в периферичну або центральну вену протягом 2-6 годин. При застосуванні оксаліплатину в комбінації із 5-фторурацилом інфузія оксаліплатину повинна передувати введенню 5-фторурацилу.

Утилізація. Будь-які залишки препарату та всі предмети, які використовували для розчинення та введення оксаліплатину, необхідно знищити відповідно до стандартної процедури утилізації цитотоксичних відходів, згідно з чинними нормативними актами стосовно знищення токсичних відходів.

Діти. Препарат призначений для застосування тільки дорослим.

Передозування.

Антидот оксаліплатину невідомий. У разі передозування можна очікувати посилення вираженості побічних ефектів. Необхідно здійснювати гематологічний контроль одночасно з симптоматичним лікуванням інших проявів інтоксикації.

Побічні реакції.

При комбінованій терапії оксаліплатином та 5-фторурацилом/фоліновою кислотою (5-ФУ/ФК) найчастіше спостерігалися гастроінтестинальні побічні ефекти (діарея, нудота, блювання та мукозит), гематологічні розлади (нейтропенія, тромбоцитопенія) та неврологічні синдроми (гостра та дозозалежна сенсорна периферична нейропатія). Ці побічні ефекти загалом частіше спостерігалися та характеризувалися більш тяжким перебігом при комбінації оксаліплатину з 5-ФУ/ФК, ніж при терапії тільки 5-ФУ/ФК.

Побічні ефекти, які спостерігалися у пацієнтів після застосування оксаліплатину, зазначені в таблиці 1.

Частота побічних ефектів, зазначених у таблиці 1, визначалася за допомогою таких критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($\geq 1/10\ 000$), невідомо (не можна визначити на основі доступних даних).

Таблиця 1

Класи систем органів	Частота побічних реакцій			
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Лабораторні дослідження	Підвищення рівнів печінкових	Підвищення рівня креатиніну,		

	ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня білірубину у крові, підвищення рівня ЛДГ у крові, збільшення маси тіла (при ад`ювантній терапії)	втрата маси тіла (при лікуванні метастатичного раку)		
Розлади з боку крові та лімфатичної системи*	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфопенія	Фебрильна нейтропенія		Імуноалергічна тромбоцитопенія, гемолітична анемія
Розлади з боку нервової системи*	Периферична сенсорна нейропатія, сенсорні розлади, порушення смаку, головний біль	Запаморочення, неврит рухового нерва, менінгізм		Дизартрія, синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (PRES) (див. розділ «Особливі заходи безпеки».)
Розлади з боку органів зору		Кон'юнктивіт, розлади зору		Тимчасове зниження гостроти зору, розлади поля зору, оптичний неврит, тимчасова втрата зору, яка проходить після припинення терапії
Розлади з боку інших сенсорних органів			Ототоксичність	Глухота
Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та	Диспное, кашель, носова кровотеча	Гикавка, емболія легеневої артерії		Гострі інтерстиціальні захворювання легень, іноді летальні,

медіастинальні розлади				легеневий фіброз**
Гастроінтестинальні розлади*	Нудота, діарея, блювання, стоматит/мукозит, біль у животі, запор	Диспепсія, гастроезофагальний рефлюкс, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча	Парез кишечника, обструкція кишечника	Коліт, включаючи діарею, спричинену <i>Clostridium difficile</i> , діарея, панкреатит
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи		Гематурія, дизурія, порушення частоти сечовипускання		
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Розлади з боку шкіри, алопеція	Екسفоліація шкіри (наприклад долонно-підшвний синдром), еритематозний висип, висип, гіпергідроз, розлади з боку нігтів		
Розлади з боку опорно-рухового апарату	Біль у спині	Артралгія Біль у кістках		
Розлади метаболізму та харчування	Анорексія, гіперглікемія, гіпокаліємія, гіпернатріємія	Дегідратація	Метаболічний ацидоз	
Інфекції та інвазії*	Інфекції	Риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів, нейтропенічний сепсис		
Розлади з боку судин		Кровотеча, гіперемія, тромбофлебіт, глибоких вен,		

		артеріальна гіпертензія, тромбоемболія		
Загальні розлади та стан місця введення	Втомлюваність, гарячка++, астения, біль, реакція у місці ін'єкції+++			
Розлади з боку імунної системи*	Алергія/алергічна реакція+			
Психічні розлади		Депресія, безсоння	Нервозність	

* Дивіться докладну інформацію у розділі.

** Дивіться розділ «Особливі заходи безпеки».

+ 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 (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Таблиця 2

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
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

Побічні реакції з невідомою частотою виникнення: гемолітичний уремічний синдром.

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	0,6

Розлади з боку імунної системи. Неврологічна токсичність оксаліплатину залежить від дози. Вона головним чином проявляється у вигляді сенсорних периферичних нейропатій, для яких характерна дизестезія та парестезія кінцівок, що супроводжуються або не супроводжуються судомою, 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 функціональні порушення (див. розділ «Особливості застосування»), необхідна корекція дози або навіть відміна лікування. Таке функціональне порушення, як складність виконання точних рухів, є можливим наслідком порушення сенсорних функцій. Ризик виникнення стійких симптомів після застосування кумулятивної дози близько 850 мг/м² (тобто 10 курсів) становить приблизно 10 %, 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 шість місяців після припинення ад'ювантної терапії колоректального раку у 87 % пацієнтів симптоми не спостерігалися 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, яка може заважати функціональній активності (0,5 %).

Є дані про прояви гострих нейросенсорних порушень. Ці симптоми виникають протягом кількох годин після введення препарату, часто у результаті дії холоду. Вони характеризуються минущою парестезією, дизестезією та гіпестезією. Цей гострий синдром фаринголарингеальної дизестезії, частота прояву якого становить від 1 до 2 %, характеризується суб'єктивним відчуттям дисфагії або диспноє/відчуттям ядухи без жодних об'єктивних ознак респіраторного дистрес-синдрому (не супроводжується ціанозом або гіпоксією), або ларингоспазму, або бронхоспазму (без стридору чи свистячого дихання).

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 цього синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Спостерігалися й 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, пригніченість, дискомфорт та біль. До того ж, може виникати пошкодження краніальних нервів у вигляді птозу повік, диплопії, афонії, дисфонії, хрипоти, що іноді називають паралічем голосових зв'язок, дизестезії язика або дизартрії, яку іноді називають афазією, невралгії трійчастого нерва, болю в обличчі або очах, зниження гостроти зору, розладів поля зору.

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

Побічні реакції з невідомою частотою виникнення: судоми, ларингоспазм.

Гастроінтестинальні розлади.

Таблиця 4

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
Бльовання	49	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 протибльовотних засобів.

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

Гепатобіліарні розлади. Дуже рідко ($\leq 1/10\ 000$): синдром обструкції синусоїдів печінки, відомий також як венооклюзійний печінковий синдром, або патологічні відхилення, пов'язані з ним, які включають пеліоз печінки, вузлову регенеративну гіперплазію та перисинусоїдальний фіброз. Клінічними проявами можуть бути портальна гіпертензія та/або підвищення рівня трансаміназ.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи. Дуже рідко ($\leq 1/10\ 000$): гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиційний нефрит і гостра ниркова недостатність.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С, не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не можна змішувати в одному флаконі або системі для інфузій розведений препарат з іншими лікарськими засобами, не вказаними в інструкції для медичного застосування.

Не застосовувати одночасно з лужними лікарськими засобами або середовищами (особливо із 5-фторурацилом, лужними розчинами, трометамолом та лікарськими засобами, що містять фолінову кислоту та трометамол як допоміжні речовини).

Лужні розчини та препарати негативно впливають на стабільність оксаліплатину.

Не розводити сольовими розчинами, що містять хлориди (включаючи хлориди Са, К та Na).

Не змішувати з іншими лікарськими засобами в одному і тому ж флаконі для інфузії чи

системі для внутрішньовенного вливання.

Не використовувати ін'єкційні засоби, що містять алюміній.

Упаковка.

25 мл (50 мг) або 50 мл (100 мг) у скляному флаконі, 1 флакон у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Тільки для застосування в стаціонарі фахівцями з онкології.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат» (пакування з in bulk фірми-виробника «Фрезеніус Кабі Онколоджи Лімітед», Індія).

Місцезнаходження. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Тел. (044) 490 7522.

Дата останнього перегляду.