

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**04.08.2015 № 489**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№UA/14537/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕЛОКСАМЕДА**  
**(ELOXAMEDA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* оксаліплатин;

1 мл концентрату містить 5 мг оксаліплатину; 1 флакон містить 50 мг, 100 мг або 200 мг оксаліплатину;

*допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Інші антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

**Код АТХ.** L01X A03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Оксаліплатин – протипухлинний препарат, що належить до нового класу сполук платини, в яких атом платини утворює комплекс з 1,2-діаміноциклогексаном (DACH) та оксалатом.

Оксаліплатин є єдиним енантіомером (*цис*-[(1*R*,2*R*)-1,2-циклогександіамін-*N,N'*] оксалато(2-)-*O,O'*] платини).

Оксаліплатин проявляє широкий спектр як цитотоксичності *in vitro*, так і протипухлинної активності *in vivo* на різних моделях пухлин, включаючи моделі колоректального раку людини. Оксаліплатин також демонструє активність *in vitro* та *in vivo* на різних клітинних лініях, стійких до цисплатину.

У комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) спостерігалась синергічна цитотоксична дія *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження механізму дії, хоча він ще недостатньо вивчений, свідчать про те, що водні похідні, які утворюються в результаті біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК шляхом утворення внутрішньо- та міжниткових перехресних містків з'єднань. Таким чином, порушується синтез ДНК, що призводить до цитотоксичного та протипухлинного ефектів.

Ефективність оксаліплатину (85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні) у комбінації з 5-фторурацилом/фоліновою кислотою (ФК) у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком продемонстрована у ході трьох клінічних досліджень:

- у рамках дослідження EFC2962 було проведено порівняльне дослідження (III фаза) терапії першого вибору, в якому 420 пацієнтів були рандомізовані на дві групи: ті, хто отримував тільки 5-фторурацил/фолінову кислоту (5-ФУ/ФК) (LV5FU2, N=210), і ті, хто отримував комбінацію оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=210);
- у рамках дослідження EFC4584 було проведено порівняльне дослідження (III фаза) за участю 821 пацієнта, які раніше отримували протипухлинне лікування комбінацією іринотекану (CPT-11) і 5-ФУ/ФК та які були несприйнятливі до нього. Пацієнти були рандомізовані на три групи: тільки 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N=275), тільки оксаліплатин (N=275) і комбінація оксаліплатину з 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=271);
- у рамках дослідження EFC2964 було проведено дослідження (II фаза) без контрольної групи за участю пацієнтів, які раніше отримували протипухлинне лікування тільки

5-ФУ/ФК та були несприйнятливі до нього, в якому вони отримували терапію комбінацією оксаліплатин і 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=57).

Два рандомізованих клінічних дослідження, EFC2962 з участю хворих, які отримували терапію першої лінії, та EFC4584, у якому брали участь пацієнти, які проходили попереднє лікування, продемонстрували значно вище процентне співвідношення терапевтичної відповіді та подовжене виживання без прогресування захворювання (PFS – progression free survival)/час до прогресування захворювання (TTP – time to progression) порівняно з монотерапією 5-ФУ/ФК.

У ході дослідження EFC4584, до якого залучались пацієнти, що проходили попереднє лікування та були несприйнятливі до нього, різниця показника середнього загального виживання (OS - overall survival) між комбінацією оксаліплатину та 5-ФУ/ФК не досягла статистично достовірного рівня.

Таблиця 1

Частота виникнення терапевтичної відповіді при застосуванні схеми FOLFOX4 порівняно зі схемою LV5FU2

| Частота виникнення терапевтичної відповіді % (ДІ = 95 %)<br>Незалежний радіологічний контроль<br>Аналіз серед усіх пацієнтів, залучених у дослідження (ІТТ-аналіз) | LV5FU2           | FOLFOX4            | Монотерапія оксаліплатином |
|--|------------------|--------------------|----------------------------|
| Терапія першого вибору<br>EFC2962<br>Відповідь оцінювалася кожні 8 тижнів  | 22<br>(16-27)    | 49<br>(42-56)      | NA*                        |
| Критерій P = 0,0001  |                  |                    |                            |
| Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування<br>EFC4584<br>(нечутливі до СРТ-11 + 5-ФУ/ФК)<br>Відповідь оцінювалася кожні 6 тижнів                      | 0,7<br>(0,0-2,7) | 11,1<br>(7,6-15,5) | 1,1<br>(0,2-3,2)           |
| Критерій P < 0,0001  |                  |                    |                            |
| Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування<br>EFC2964<br>(нечутливі до 5-ФУ/ФК)<br>Відповідь оцінювалася кожні 12 тижнів                              | NA*              | 23<br>(13-36)      | NA*                        |

\* NA: не застосовується

Таблиця 2

Медіана виживання без прогресування захворювання (ВБП)/медіана часу до прогресування (ЧДП): схема FOLFOX4 порівняно зі схемою LV5FU2

| Медіана ВБП/ЧДП (місяці)<br>(ДІ = 95 %)<br>Незалежний радіологічний контроль<br>Аналіз серед усіх пацієнтів, залучених у дослідження (ІТТ-аналіз) | LV5FU2           | FOLFOX4          | Монотерапія оксаліплатином |
|---|------------------|------------------|----------------------------|
| Терапія першого вибору<br>EFC2962 (ВБП)   | 6,0<br>(5,5-6,5) | 8,2<br>(7,2-8,8) | NA*                        |
| Логранговий критерій P = 0,0003   |                  |                  |                            |
| Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування<br>EFC4584 (ТТР)<br>(нечутливі до СРТ-11 + 5-ФУ/ФК)                                       | 2,6<br>(1,8-2,9) | 5,3<br>(4,7-6,1) | 2,1<br>(1,6-2,7)           |
| Логранговий критерій P < 0,0001   |                  |                  |                            |
| Пацієнти, які раніше отримували протипухлинне лікування<br>EFC2964<br>(нечутливі до 5-ФУ/ФК)  | NA*              | 5,1<br>(3,1-5,7) | NA*                        |

\* NA - не застосовується

Таблиця 3

Медіана загального виживання (ЗВ): порівняння схеми FOLFOX4 зі схемою LV5FU2

| Медіана ЗВ, місяці (ДІ = 95 %)<br>Аналіз серед усіх пацієнтів,<br>залучених у дослідження<br>(ІТТ-аналіз) | LV5FU2                           | FOLFOX4             | Монотерапія<br>оксаліплатином |
|---|----------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Терапія першого вибору<br>EFC2962   | 14,7<br>(13,0-18,2)              | 16,2<br>(14,7-18,2) | NA*                           |
|   | Логранговий критерій P =<br>0,12 |                     |                               |
| Пацієнти, які раніше отримували<br>протиопухлинне лікування<br>EFC4584<br>(нечутливі до СРТ-11 + 5-ФУ/ФК) | 8,8<br>(7,3 – 9,3)               | 9,9<br>(9,1-10,5)   | 8,1<br>(7,2-8,7)              |
|   | Логранговий критерій P =<br>0,09 |                     |                               |
| Пацієнти, які раніше отримували<br>протиопухлинне лікування EFC2964<br>(нечутливі до 5-ФУ/ФК)             | NA*                              | 10,8<br>(9,3-12,8)  | NA*                           |

\* NA - не застосовується

Серед пацієнтів, які мали симптоми захворювання на початку дослідження та які раніше отримували протиопухлинні препарати (EFC4584), достовірно позитивна динаміка симптомів спостерігалася більшою мірою в групі, яка отримувала оксаліплатин з 5-ФУ/ФК, ніж у групі, яка отримувала лікування тільки 5-ФУ/ФК (27,7 % порівняно з 14,6 %, p=0,0033).

У пацієнтів, які не отримували попереднього лікування (EFC2962), не спостерігалось статистично значимої різниці між двома групами стосовно жодного виміру якості життя.

Проте показники якості життя, що визначають загальний стан здоров'я та наявність або відсутність болю, загалом були кращими в контрольній групі та гіршими у групі пацієнтів, що отримували оксаліплатин, через нудоту та блювання.

При призначенні ад'ювантної терапії під час порівняльного дослідження III фази MOSAIC (EFC3313) 2246 пацієнтів були рандомізовані в групи (899 пацієнтів із II стадією захворювання / Duke's B2 та 1347 пацієнтів із III стадією захворювання/Duke's C) для виконання повної резекції первинної пухлини колоректального раку та подальшої монотерапії 5-ФУ/ФК (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) або терапії комбінацією оксаліплатину та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

Таблиця 4

EFC3313: 3-річне виживання без рецидиву захворювання (ІТТ-аналіз)\* для усієї популяції пацієнтів

| Лікувальна група  | LV5FU2                | FOLFOX4               |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Відсоток хворих із 3-річним виживанням без рецидиву<br>захворювання (ДІ = 95 %) | 73,3<br>(70,6 – 75,9) | 78,7<br>(76,2 – 81,1) |
| Співвідношення ризиків (ДІ = 95 %)  | 0,76<br>(0,64 – 0,89) |                       |
| Стратифікований логранговий критерій  | P = 0,0008            |                       |

\* Медіана подальшого спостереження після завершення лікування становила 44,2 місяця (за всіма пацієнтами спостерігали впродовж щонайменше 3 років після завершення лікування).

Дослідження продемонструвало загальну значну перевагу щодо 3-річного виживання без рецидиву захворювання (disease free survival) комбінованої терапії оксаліплатином та 5-ФУ/ФК (FOLFOX4) порівняно з терапією 5-ФУ/ФК (LV5FU2).

Таблиця 5

EFC3313: 3-річне виживання без рецидиву захворювання (ІТТ-аналіз)\* залежно від стадії хвороби

| Стадія хвороби | Стадія II<br>(B2 за класифікацією Дьюка) | Стадія III<br>(C за класифікацією Дьюка) |
|----------------|--|--|
|                |  |  |

|  |                     |                     |                     |                     |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Лікувальна група   | LV5FU2              | FOLFOX4             | LV5FU2              | FOLFOX4             |
| Відсоток хворих із 3-річним виживанням без рецидиву захворювання (ДІ = 95 %) | 84,3<br>(80,9-87,7) | 87,4<br>(84,3-90,5) | 65,8<br>(62,2-69,5) | 72,8<br>(69,4-76,2) |
| Співвідношення ризиків (ДІ = 95 %)   | 0,79<br>(0,57-1,09) |                     | 0,75<br>(0,62-0,90) |                     |
| Логранговий критерій   | P=0,151             |                     | P=0,002             |                     |

\* Медіана подальшого спостереження після завершення лікування становила 44,2 місяця (за всіма пацієнтами спостерігали впродовж щонайменше 3 років після завершення лікування).

Загальне виживання (ITT-аналіз). На час проведення аналізу 3-річного виживання без рецидиву захворювання, який був первинною кінцевою точкою дослідження MOSAIC, 85,1 % пацієнтів залишилися живими у терапевтичній групі FOLFOX4 порівняно з 83,8 % пацієнтів у терапевтичній групі LV5FU2. Це свідчило про загальне зменшення ризику смертності на 10 % на користь FOLFOX4, що не досягало статистично значимої різниці (співвідношення ризику = 0,90).

Цифрові значення дорівнювали 92,2 % порівняно з 92,4 % у підгрупі пацієнтів із захворюванням II стадії (Duke's B2) (співвідношення ризику = 1,01) та 80,4 % порівняно з 78,1 % у підгрупі пацієнтів із захворюванням III стадії (Duke's C) (співвідношення ризику = 0,87) для режимів лікування FOLFOX4 та LV5FU2 відповідно.

Монотерапія оксаліплатином оцінювалася у дітей під час 2 досліджень I фази (69 пацієнтів) і 2 досліджень II фази (166 пацієнтів). Лікування загалом отримало 235 дітей (у віці від 7 місяців до 22 років) із солідними пухлинами. Ефективність монотерапії оксаліплатином у дітей, що отримували лікування, не була встановлена. Набір у обидва дослідження II фази було припинено через відсутність терапевтичної відповіді з боку пухлин.

*Фармакокінетика.* Фармакокінетика окремих активних метаболітів не визначена. Фармакокінетика ультрафільтрованої платини, тобто суміші усіх видів некон'югованої активної та неактивної платини в плазмі крові, після 2-годинного вливання оксаліплатину в дозі 130 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні протягом 1–5 курсів та оксаліплатину в дозі 85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні протягом 1–3 курсів наведена у таблиці 6.

Таблиця 6

Резюме результатів оцінювання фармакокінетичних параметрів платини в ультрафільтраті плазми крові після багаторазового введення оксаліплатину в дозі 85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні або в дозі 130 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні

| Доза   | C <sub>max</sub> | AUC <sub>0-48</sub> | AUC      | t <sub>1/2α</sub> | t <sub>1/2β</sub> | t <sub>1/2γ</sub> | V <sub>ss</sub> | Кліренс |
|--|------------------|---------------------|----------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|---------|
|  | мкг/мл           | мкг.г/мл            | мкг.г/мл | години            | години            | години            | літри           | л/г     |
| 85 мг/м <sup>2</sup><br>(середнє стандартне відхилення)  | 0,814            | 4,19                | 4,68     | 0,43              | 16,8              | 391               | 440             | 17,4    |
|  | 0,193            | 0,647               | 1,40     | 0,35              | 5,74              | 406               | 199             | 6,35    |
| 130 мг/м <sup>2</sup><br>(середнє стандартне відхилення) | 1,21             | 8,20                | 11,9     | 0,28              | 16,3              | 273               | 582             | 10,1    |
|  | 0,10             | 2,40                | 4,60     | 0,06              | 2,90              | 19,0              | 261             | 3,07    |

Середні значення AUC<sub>0-48</sub> та C<sub>max</sub> були визначені за 3 курсом (85 мг/м<sup>2</sup>) або 5 курсом (130 мг/м<sup>2</sup>).

Середні значення AUC, V<sub>ss</sub> та кліренсу були визначені за 1 курсом.

Значення C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> та CL визначалися шляхом некомпартментного аналізу. t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, та t<sub>1/2γ</sub> визначалися шляхом компартментного аналізу (комбіновані 1–3 курси).

Наприкінці 2-годинної інфузії 15% введеної платини знаходиться в системному кровообігу, а решта 85 % швидко розподіляється в тканинах або виводиться із сечею.

Необоротне зв'язування з еритроцитами та білками плазми призводить до того, що напівперіод існування цих матриксів близький до природного циклу еритроцитів та альбуміну сироватки. Не спостерігалось кумуляції препарату в ультрафільтраті плазми крові як при застосуванні 85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні, так і 130 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні, стан рівноваги досягався в цьому матриксі під час першого курсу лікування. Показники у різних хворих та в одного й того ж хворого загалом відрізняються несуттєво.

*Біотрансформація in vitro* є результатом неензиматичної деградації та не спостерігаються ознаки метаболізму діаміноциклогексанового (DACH) кільця за рахунок цитохрому P450.

Оксаліплатин підлягає значній біотрансформації та не виявляється у незміненому вигляді в ультрафільтраті плазми крові наприкінці 2-годинної інфузії. Пізніше в системному кровотоці виявлялися окремі цитотоксичні метаболіти, включаючи монохлоро-, дихлоро- та діаквопохідні DACH-платини, поряд з деякими неактивними кон'югатами.

Платина виводиться переважно із сечею протягом перших 48 годин після введення. До 5-го дня приблизно 54 % усієї дози виявляється в сечі та менше 3% – у фекаліях.

Вплив ниркової недостатності на розподіл оксаліплатину вивчали у пацієнтів із різним ступенем порушення ниркової функції. Оксаліплатин вводився в дозі 85 мг/м<sup>2</sup> пацієнтам контрольної групи з нормальною функцією нирок (CLCr > 80 мл/хв, N = 12) і пацієнтам з легким (CLCr = від 50 до 80 мл/хв, N = 13) та середнім ступенем (CLCr = від 30 до 49 мл/хв, N = 11) ниркової недостатності, а також у дозі 65 мг/м<sup>2</sup> пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (CLCr < 30 мл/хв, N = 5). Медіана експозиції препарату становила 9, 4, 6 і 3 цикли відповідно, а фармакокінетичні дані під час циклу 1 були отримані у 11, 13, 10 і 4 пацієнтів відповідно.

Спостерігалось збільшення показників AUC платини в ультрафільтраті плазми (УФП), AUC/доза та зниження загального і ниркового кліренсу (CL) та V<sub>ss</sub> у міру збільшення ступеня ниркової недостатності, особливо у малій групі пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня: точкова оцінка (90 % ДІ) розрахункового середнього співвідношення залежно від стану ниркової функції порівняно з нормальною функцією нирок для AUC/доза становила 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) і 4,81 (3,49; 6,64) у пацієнтів з легким, середнім та тяжким ступенем ниркової недостатності відповідно.

Виведення оксаліплатину значною мірою корелює з кліренсом креатиніну. Загальний показник кліренсу платини в УФП становив 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) і 0,21 (0,15; 0,29), а для V<sub>ss</sub> 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) і 0,27 (0,20; 0,36) для пацієнтів з легким, середнім та тяжким ступенем ниркової недостатності. Таким чином, загальний кліренс з організму платини в УФП зменшився на 26 % при легкому, на 57 % при середньому, на 79 % при тяжкому ступенях ниркової недостатності порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок.

Нирковий кліренс платини в УФП зменшився 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.

Спостерігалось збільшення бета-періоду напіввиведення платини в УФП у міру збільшення ступеня ниркової недостатності, переважно у групі пацієнтів із тяжким ступенем ниркової недостатності. Незважаючи на те, що кількість пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією була невеликою, 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 однієї з допоміжних речовин в анамнезі;
- у період годування груддю;
- при мієлосупресії (кількість нейтрофілів  $< 2 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) 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. Фармакодинаміка»).

#### **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. Фармакодинаміка»).

**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. 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.

**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. розділ «Побічні реакції»), наступне введення препарату слід проводити не раніше ніж через 6 годин. Для запобігання виникненню такої дизестезії потрібно проінформувати пацієнта стосовно необхідності уникнення 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 базуватися на тривалості та ступені 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 оборотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS).** Випадки виникнення синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS, також відомого як PRES (синдром оборотної

задньої енцефалопатії)) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували оксаліплатину у складі комбінованої хіміотерапії. RPLS є рідкісним оборотним неврологічним захворюванням, що швидко розвивається та може супроводжуватися судомою, артеріальною гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпоту 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. «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  $<1,5 \times 10^9/\text{л}$  або кількість тромбоцитів  $<75 \times 10^9/\text{л}$ ) 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 в 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  $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ . Якщо оксаліплатин комбінують з 5-фторурацилом (з фоліною 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 ступеня (кількість нейтрофілів  $<1 \times 10^9/\text{л}$ ) або тромбоцитопенії 3–4 ступеня (кількість тромбоцитів  $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) 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. розділ «Побічні реакції»).

*Розлади з боку крові.* Гемолітичний уремічний синдром (ГУС) являє собою загрозливий для життя стан (частота виникнення – невідома). Застосування оксаліплатину має бути негайно припинено при перших симптомах мікроангеопатичної гемолітичної анемії, таких як різке зниження рівня гемоглобіну з одночасною тромбоцитопенією, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну або лактатдегідрогенази в сироватці крові. Гостра ниркова недостатність після терапії оксаліплатину може бути необоротною, тому є необхідність застосування діалізу.

*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 див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

*Фертильність.* Під час доклінічних досліджень були виявлені генотоксичні ефекти оксаліплатину. Чоловікам рекомендується застосовувати протизаплідні засоби протягом усього періоду прийому оксаліплатину і 6 місяців після припинення терапії, а також проконсультуватися про можливість консервації сперми до початку терапії, оскільки оксаліплатин може спричинити необоротну безплідність. Жінки повинні уникати вагітності під час прийому препарату та застосовувати 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  $85 \text{ мг/м}^2$  безпосередньо до 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, як еритроміцин, саліцилати, гранісетрон, паклітаксел та вальпроат натрію.

### ***Особливості застосування.***

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. На даний час немає даних стосовно безпеки застосування оксаліплатину для лікування вагітних жінок. При випробуваннях на тваринах спостерігалась токсичність стосовно репродуктивної системи.

Таким чином, оксаліплатин не рекомендується призначати вагітним 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 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 іншими 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  $85 \text{ мг/м}^2$  внутрішньовенно, цю ж дозу вводять повторно кожні два тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину при лікуванні метастатичного колоректального раку становить  $85 \text{ мг/м}^2$  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. розділ «Особливі заходи безпеки»).

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

Оксаліплатин вводять у вигляді 2–6 годинної внутрішньовенної інфузії розведеним 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  $85 \text{ мг/м}^2$ .

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

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

Особливі категорії пацієнтів. Хворі з порушеною функцією нирок. Оксаліплатин

забороняється застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Для пацієнтів з легким та середнім ступенем ниркової недостатності рекомендована доза оксаліплатину становить 85 мг/м<sup>2</sup> (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

*Печінкова недостатність.* Під час дослідження I фази за участю пацієнтів із печінковою недостатністю різного ступеня частота та тяжкість гепатобіліарних розладів була пов'язана із прогресуванням захворювання та наявністю відхилень у функції печінки.

У ході клінічних досліджень не проводили спеціальної корекції доз для хворих з порушенням функції печінки.

*Пацієнти літнього віку.* Не спостерігалось збільшення токсичності оксаліплатину при його застосуванні як монотерапії або в комбінованій 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 (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

#### 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 правилами 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 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 застережні заходи щодо введення.

- Ніколи не застосовуйте препарат у нерозведеному вигляді.
- Використовувати лише рекомендовані розчинники.

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

Внутрішньовенна інфузія оксаліплатину  $85 \text{ мг/м}^2$  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 з 5-фторурацилом.

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

Після введення оксаліплатину інфузійну систему потрібно 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 застосування. 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 з 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, беручи до уваги діючі нормативні акти

стосовно знищення токсичних відходів.

*Діти.* Препарат призначений для застосування тільки дорослими.

### **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, зазначені в таблиці 7, спостерігалися в ході клінічних досліджень та отримані в результаті постмаркетингового досвіду.

Частота побічних ефектів, зазначених у таблиці 7, визначалась 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 7

| Класи систем органів                         | Частота побічних реакцій   |   |         |   |
|--|--|---|---------|---|
|  | Дуже часто   | Часто   | Нечасто | Рідко   |
| Лабораторні дослідження                      | Підвищення рівнів печінкових ферментів<br>Підвищення рівня лужної фосфатази у крові<br>Підвищення рівня білірубину у крові<br>Підвищення рівня ЛДГ у крові<br>Збільшення маси тіла (при ад`ювантній терапії) | Підвищення рівня креатиніну<br>Втрата маси тіла (при лікуванні метастатичного раку) |         |   |
| Розлади з боку крові та лімфатичної системи* | Анемія<br>Нейтропенія<br>Тромбоцитопенія<br>Лейкопенія<br>Лімфопенія   | Фебрильна нейтропенія   |         | Імуноалергічна тромбоцитопенія<br>Гемолітична анемія  |
| Розлади з боку нервової системи*             | Периферична сенсорна нейропатія<br>Сенсорні розлади<br>Порушення смаку<br>Головний біль  | Запаморочення<br>Неврит рухового нерва<br>Менінгізм                                 |         | Дизартрія<br>Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (PRES) (див. розділ «Особливі заходи безпеки».) |
| Розлади з боку органів зору                  |  | Кон`юнктивіт<br>Розлади зору  |         | Тимчасове зниження гостроти зору  |

|  |  |  |   |   |
|--|--|--|---|---|
|  |  |  |   | Розлади поля зору<br>Оптичний неврит<br>Тимчасова втрата зору, яка проходить після припинення терапії |
| Розлади з боку інших сенсорних органів                                     |  |  | Ототоксичність                          | Глухота   |
| Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та медіастинальні розлади | Диспное<br>Кашель<br>Носова кровотеча                                      | Гикавка<br>Емболія легеневої артерії   |   | Гострі інтерстиціальні захворювання легень, іноді летальні<br>Легеневий фіброз**                      |
| Гастроінтестинальні розлади*   | Нудота<br>Діарея<br>Блювання<br>Стоматит/мукозит<br>Біль у животі<br>Запор | Диспепсія<br>Гастроезофагальний рефлюкс<br>Шлунково-кишкова кровотеча<br>Ректальна кровотеча                                     | Парез кишечника<br>Обструкція кишечника | Коліт, включаючи діарею, спричинену <i>Clostridium difficile</i> , діарея<br>Панкреатит               |
| Розлади з боку нирок та сечовидільної системи                              |  | Гематурія<br>Дизурія<br>Порушення частоти сечовипускання   |   |   |
| Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини                              | Розлади з боку шкіри<br>Алопеція   | Ексофіліація шкіри (наприклад долонно-підшовний синдром)<br>Еритематозний висип<br>Висип<br>Гіпергідроз<br>Розлади з боку нігтів |   |   |
| Розлади з боку опорно-рухового апарату                                     | Біль у спині   | Артралгія<br>Біль у кістках  |   |   |
| Розлади метаболізму та харчування  | Анорексія<br>Гіперглікемія<br>Гіпокаліємія<br>Гіпернатріємія               | Дегідратація   | Метаболічний ацидоз                     |   |
| Інфекції та інвазії*   | Інфекції   | Риніт<br>Інфекції верхніх дихальних шляхів<br>Нейтропенічний сепсис  |   |   |
| Розлади з боку судин   |  | Кровотеча<br>Гіперемія<br>Тромбофлебіт глибоких вен  |   |   |

|   |  |  |             |  |
|---|--|--|-------------|--|
|   |  | Артеріальна гіпертензія<br>Тромбоемболія |             |  |
| Загальні розлади та стан місця введення | Втомлюваність<br>Гарячка++<br>Астенія<br>Біль<br>Реакція у місці ін'єкції+++ |  |             |  |
| Розлади з боку імунної системи*         | Алергія/алергічна реакція+   |  |             |  |
| Психічні розлади                        |  | Депресія<br>Безсоння                     | Нервозність |  |

\* Див. докладну інформацію у розділі, наведеному нижче.

\*\* Див. 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 8

Частота у пацієнтів (%), за ступенями

| Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м <sup>2</sup> 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       |

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

*Розлади з боку імунної системи.*

Таблиця 9

| Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м <sup>2</sup> 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/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. 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 для кумулятивної дози близько 850 мг/м<sup>2</sup> (тобто 10 курсів) становить приблизно 10 %, для кумулятивної дози 1020 мг/м<sup>2</sup> (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 %).

Повідомлялося про гострі нейросенсорні порушення. Ці симптоми розпочинаються протягом кількох годин після введення препарату та часто виникають у результаті дії холоду. Вони характеризуються минущою парестезією, дизестезією та гіпостезією. Цей гострий синдром фаринголарингеальної дизестезії, частота прояву якого за оціночними даними дорівнює від 1 до 2 %, характеризується суб'єктивним відчуттям дисфагії або диспноє/відчуття ядухи без жодних об'єктивних ознак респіраторного дистрес-синдрому (не супроводжується ціанозом або гіпоксією); або ларингоспазму, або бронхоспазму (без стридору, або 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 даного 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. Більше того, одночасно або окремо 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, болі 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.

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

*Гастроінтестинальні розлади.*

Таблиця 10

Частота у пацієнтів (%), за ступенями

| Оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ/ФК 85 мг/м <sup>2</sup> 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                   | 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 протиблювотних засобів.

Тяжкий пронос/блювання можуть призвести до зневоднення, паралітичної непрохідності кишечника, закупорки кишечника, гіпокаліємії, метаболічного ацидозу та ниркової

недостатності, особливо при комбінованому застосуванні оксаліплатину з 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 інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці. Не заморозувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

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

Не застосовувати одночасно з лужними лікарськими засобами або середовищами (особливо з 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.**

По 10 мл, 20 мл, 40 мл препарату у скляному флаконі, закритому хлорбутиловими резиновими пробками з алюмінієвими ковпачками.

По 1 скляному флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

*Тільки для застосування в стаціонарі фахівцями з онкології.*

**Виробник.**

АкВіда ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Кайзер Вільгельм штрассе 89, 20355, Гамбург, Німеччина.

**Заявник.**

Альмеда Фармасьютікалс АГ.

**Місцезнаходження заявника.**

Даммштрассе, 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія