

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ОКСАЛІПЛАТИН-ТЕВА
(OXALIPLATIN-TEVA)

Склад: оксаліплатин;

Діюча(і) речовина(и): 1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 5 мг оксаліплатину.

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма.

Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні лікарські засоби. Похідні платини. Код АТС L01X A03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Оксаліплатин-Тева в комбінації з 5-фторурацилом (5-ФЕ) і фолієвою кислотою (ФК) показаний для:

- допоміжної терапії стадії III (С за Дюком) раку ободової кишки після повного хірургічного видалення первинної пухлини;
- лікування метастазуючого колоректального раку.

Протипоказання.

Гіперчутливість до оксаліплатину або до будь-якої з допоміжних речовин.

Вагітність, лактація.

Мієлосупресія до початку першого курсу лікування, про яку свідчить початковий рівень нейтрофілів $< 2 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$.

Наявність периферичної сенсорної невропатії з функціональним порушенням до початку першого курсу лікування.

Тяжке порушення ниркової функції.

Спосіб застосування та дози.

Оксаліплатин-Тева застосовується тільки дорослим.

Рекомендована доза Оксаліплатину-Тева для допоміжної терапії становить $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрішньовенно з введенням повторних доз кожні 2 тижні протягом 12 циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину для лікування метастазуючого колоректального раку становить $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрішньовенно з введенням повторних доз кожні 2 тижні.

Наведені дози підлягають корекції з урахуванням переносимості.

Загалом Оксаліплатин-Тева використовують у поєднанні зі схемами на основі безперервної інфузії 5-фторурацилу. Інфузія оксаліплатину завжди повинна передувати інфузії 5-фторурацилу. У випадку схеми з введенням 5-фторурацилу кожні 2 тижні застосовують поєднання болусу та безперервної інфузії.

Оксаліплатин завжди слід вводити перед введенням фторпіримідинів.

Оксаліплатин-Тева слід розводити перед використанням тільки 5 % розчином глюкози. Оксаліплатин-Тева вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 2–6 годин у 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози для забезпечення концентрації від 0,20 мг/мл до 0,70 мг/мл; 0,70 мг/мл — найвища концентрація в клінічній практиці для дози оксаліплатину $85 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Введення оксаліплатину не вимагає гіпергідратації.

У випадку екстравазації введення препарату має бути припинене негайно.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Оксаліплатин-Тева не досліджували у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок. У пацієнтів з помірним порушенням функції нирок лікування може бути розпочато в звичайній рекомендованій дозі. Необхідність у корекції дози у пацієнтів з легким порушенням функції нирок відсутня.

Порушення функції печінки

Частота і вираженість гепатобіліарних порушень при клінічних дослідженнях можливо була пов'язана з прогресуючим захворюванням і аномальними результатами печінкових проб у початковій точці дослідження. В ході клінічної розробки корекція дози у пацієнтів з аномальними результатами печінкових проб не проводилася.

Пацієнти літнього віку

Не спостерігалось зростання тяжкої токсичності при застосуванні оксаліплатину як монотерапії або в поєднанні з 5-фторурацилом у пацієнтів старше 65 років. Отже, немає необхідності в спеціальній корекції доз для пацієнтів літнього віку.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними ефектами Оксаліплатину-Тева в поєднанні з 5-фторурацилом/фолієвою кислотою (5-ФУ/ФК) були розлади з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання і мукозит), гематологічні (нейтропенія, тромбоцитопенія) і неврологічні (гостра і кумулятивна периферична сенсорна невропатія). Загалом, вказані побічні ефекти виникали частіше і були важчими при застосуванні комбінації оксаліплатину та 5-ФУ/ФК у порівнянні з використанням комбінації 5-ФУ/ФК.

Інфекції та інвазії

Дуже поширені. Інфекція.

Поширені. Риніт, інфекція верхніх дихальних шляхів, фебрильна нейтропенія.

Розлади крові і лімфатичної системи

Дуже поширені. Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфопенія.

Поодинокі. Імуноалергічна тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

Розлади імунної системи

Дуже поширені. Алергія/алергічна реакція.

Поширені. Шкірні висипання (особливо кропив'янка), кон'юнктивіт, риніт, анафілактичні реакції, зокрема бронхоспазм, біль у грудній клітці, ангіоневротичний набряк, гіпотензія і анафілактичний шок.

Розлади метаболізму і травлення

Дуже поширені. Анорексія, коливання рівня глюкози в крові, гіпокаліємія, натріємія.

Поширені. Дегідратація.

Не дуже поширені. Метаболічний ацидоз.

Психічні розлади

Поширені. Депресія, безсоння.

Не дуже поширені. Нервозність.

Розлади нервової системи

Дуже поширені. Периферична сенсорна невропатія, сенсорні порушення, розлад смаку, головний біль.

Поширені. Запаморочення, моторний неврит, менінгізм.

Рідкісні. Дизартрія.

Оксаліплатин-Тева виявляє дозолімітуючу неврологічну токсичність. Вона включає периферичну сенсорну невропатію, яка характеризується дизестезією та/або парестезією кінцівок із спазмами або без них, що часто провокуються застудою. Ці симптоми розвиваються у 95 % пацієнтів, які одержують лікування. Тривалість таких симптомів, що звичайно регресують між курсами лікування, зростає із збільшенням кількості циклів лікування.

Виникнення болю та/або функціонального розладу є ознаками для корекції дози або припинення

лікування, залежно від тривалості симптомів. Вказаний функціональний розлад включає ускладнення з виконанням тонких 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) - приблизно 20 %. У більшості випадків неврологічні ознаки та симптоми покращуються або повністю зникають з припиненням лікування.

Повідомлялося про гострі нейро-сенсорні прояви. Вони починаються в межах декількох годин після введення і часто провокуються застудою. Такі прояви присутні у вигляді тимчасової парестезії, дизестезії і зниженої чутливості. Гострий синдром фаринголарингеальної дизестезії виникає у 1–2 % пацієнтів і характеризується суб'єктивними відчуттями дисфагії або задишкою/відчуттям задухи, без будь-яких об'єктивних ознак дихальної недостатності (відсутність ціанозу або гіпоксії), ларингоспазму або бронхоспазму (відсутність стридора або хрипіння). Ці симптоми швидко зникали навіть за відсутності лікування. Збільшення тривалості інфузії допомагає зменшити частоту вказаного синдрому. Іноді спостерігаються інші симптоми, які включають спазм щелепи / м'язові спазми / мимовільні скорочення м'язів / міоклонус, розлади координації / розлади ходи / атаксію / розлади рівноваги, відчуття тяжкості / стиснення / дискомфорт / біль у горлі або в грудній клітці. Крім того, дисфункція черепних нервів може супроводжуватися або розвиватися у вигляді окремого явища, такого як птоз, диплопія, афонія / дисфонія / хрипкість, яку іноді описують як параліч голосових зв'язок, аномальне відчуття язика, або дизартрія, яку іноді описують як афазію, невралгію трійчастого нерва / біль у ділянці обличчя / біль в очах, зниження гостроти зору, порушення зорового поля.

Повідомлялося про інші неврологічні симптоми, такі як втрата глибокого сухожильного рефлексу і симптом Лермітте (Lhermitte) в ході лікування Оксаліплатином-Тева. Зареєстровані поодинокі випадки неврити зорового нерва.

Розлади очей

Поширені. Кон'юнктивіт, порушення зору.

Рідкісні. Тимчасове зниження гостроти зору, порушення зорового поля, неврит зорового нерва.

Розлади слуху і лабіринту вуха

Не дуже поширені. Ототоксичність.

Рідкісні. Глухота.

Судинні розлади

Дуже поширені. Носова кровотеча.

Поширені. Кровоточивість, почервоніння обличчя, тромбоз глибоких вен, легенева емболія.

Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння

Дуже поширені. Задишка, кашель.

Поширені. Біль у грудях, гикавка.

Поодинокі. Інтерстиціальне захворювання легенів, фіброз легенів.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Дуже поширені. Діарея, нудота, блювання, стоматит/мукозит, біль у животі, запор.

Поширені. Диспепсія, гастрозофагеальний рефлюкс, кровотеча в прямій кишці.

Не дуже поширені. Кишкова непрохідність, обструкція кишечника.

Поодинокі. Коліт, діарея, спричинена *Clostridium difficile*, панкреатит.

Показані профілактика та/або лікування потужними протиблювотними засобами.

Розлади шкіри і підшкірних тканин

Дуже поширені. Шкірні реакції, алопеція.

Поширені. Екзофіліація шкіри (тобто синдром кінцівок), еритематозні висипання, захворювання нігтів.

Скелетно-м'язові розлади і розлади сполучної тканини

Дуже поширені. Біль у спині.

Поширені. Артралгія, біль у кістках.

Гепатобіліарні розлади

Дуже поодинокі. Синусоїдальний синдром печінкової обструкції, або патологічні прояви, пов'язані з таким розладом печінки, зокрема печінкова пурпура, вузлувата регенеративна гіперплазія, перисинусоїдальний фіброз. Клінічні прояви можуть являти собою портальну гіпертензію та/або

підвищення рівня трансаміназ.

Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів

Поширені. Гематурія, дизурія, аномальна частота і болісні позиви на сечовипускання.

Дуже поодинокі. Гостра тубуло-інтерстиціальна нефропатія, яка веде до гострої ниркової недостатності.

Загальні розлади і реакції в місці введення

Дуже поширені. Пропасниця, втомленість, астения, біль, реакція в місці ін'єкції (місцевий біль, почервоніння, опухання і тромбоз).

Дослідження

Дуже поширені. Підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня білірубину, підвищення ЛДГ, підвищення печінкових ферментів (АЛТ, АсАТ), збільшення маси тіла (ад'ювантна терапія).

Поширені. Підвищення рівня креатиніну, зменшення маси тіла (антиметастатична терапія).

Передозування.

Невідомо специфічного антидоту для оксаліплатину.

Лікування передозування. У випадку передозування може спостерігатися посилення побічних ефектів. Слід розпочати моніторинг гематологічних показників і симптоматичне лікування.

Вагітність і годування груддю.

Вагітність: Не існує доступної інформації щодо безпеки використання препарату вагітними жінками. В ході доклінічних досліджень оксаліплатину спостерігалася генотоксична дія. Оксаліплатин-Тева не рекомендується призначати в ході вагітності, а також жінкам, які не вживають протизаплідних заходів, але здатні мати дітей.

Відповідні протизаплідні заходи повинні проводитися в ході лікування, а також протягом 4 місяців після припинення лікування для жінок і 6 місяців для чоловіків.

Лактація: Проникнення в грудне молоко не вивчалася. Грудне вигодовування в ході лікування оксаліплатином протипоказане.

Діти.

Оксаліплатин-Тева не застосовується у дітей.

Особливі заходи безпеки

Розчин концентрату слід розводити негайно після відкриття флакона. Розводити тільки 5 % розчином глюкози для інфузій (50 мг/мл).

Відповідно до правил лікувальної установи приготування ін'єкційних розчинів цитотоксичних засобів повинне здійснюватися фахівцями, які навчені та добре знайомі з лікарським засобом, що вживається, в умовах, які гарантують цілісність медичного продукту, захист навколишнього середовища і особливо захист персоналу, який здійснює введення лікарського засобу. Це вимагає окремої зони для приготування препарату, де заборонено палити, приймати їжу і вживати напої.

Персонал повинен бути забезпечений відповідними захисними матеріалами, а саме: довгими халатами з рукавами, захисними масками, головними уборами, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, захисним покриттям робочої ділянки, контейнерами і пакетами для збирання відходів.

Екскременти та блювотні маси хворих потрібно обробляти з обережністю.

Вагітних потрібно попередити про необхідність уникати роботи з цитотоксичними препаратами.

З розбитою упаковкою необхідно поводитися з обережністю, вона повинна вважатися забрудненими відходами (Див. „Утилізація”).

Якщо концентрат Оксаліплатину-Тева для розчину для інфузій або розчин для інфузій потрапляє на шкіру, слизові оболонки, уражену ділянку слід негайно і ретельно промити водою.

Утилізація.

Залишки препарату та всі предмети, що використовувалися для розчинення, розведення та введення

Оксаліплатину-Тева, необхідно знищити відповідно до стандартних лікарняних прийомів з видалення відходів цитотоксичних речовин відповідно до чинного законодавства щодо утилізації небезпечних відходів.

Особливості застосування.

Оксаліплатин-Тева слід застосовувати тільки в спеціалізованих відділеннях і слід вводити його під наглядом досвідченого онколога.

Через обмеженість інформації щодо безпеки у пацієнтів з помірним порушенням ниркової функції, введення препарату слід розглядати тільки після належної оцінки співвідношення користь/ризик для хворого. У такій ситуації слід ретельно контролювати ниркову функцію та здійснювати корекцію доз з урахуванням токсичності.

Стан пацієнтів з алергічною реакцією на сполуки платини в анамнезі слід контролювати на предмет симптомів алергічної реакції. У випадку розвитку анафілактоїдної реакції на оксаліплатин інфузію слід негайно припинити і почати відповідне симптоматичне лікування. Повторне введення оксаліплатину протипоказане.

У випадку екстравазації оксаліплатину інфузія повинна бути негайно припинена і почато звичне симптоматичне місцеве лікування.

Неврологічну токсичність оксаліплатину необхідно ретельно контролювати, особливо при супутньому введенні інших препаратів, що мають неврологічну токсичність. Слід проводити неврологічний огляд перед кожним введенням препарату, а надалі такий огляд має бути періодичним.

Для пацієнтів, у яких розвивається гостра ларинго-фарингеальна дизестезія в ході інфузії або в межах декількох годин після 2-годинної інфузії, наступну інфузію оксаліплатину необхідно здійснювати впродовж 6 год.

У разі розвитку неврологічних симптомів (парестезія, дизестезія) подальша корекція доз оксаліплатину повинна ґрунтуватися на тривалості і тяжкості таких симптомів:

Якщо симптоми тривають довше 7 днів і непокоять пацієнта, в подальшому дозу оксаліплатину слід зменшити з 85 до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія).

Якщо парестезія без функціонального порушення зберігається до наступного циклу, наступну дозу Оксаліплатину-Тева слід зменшити з 85 до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або до 75 мг/м² (ад'ювантна терапія).

Якщо парестезія з функціональним порушенням зберігається до наступного циклу, слід припинити лікування Оксаліплатин-Тева.

Якщо вказані симптоми зникають після припинення лікування оксаліплатин-Тева, може бути розглянуте відновлення лікування.

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

Пацієнти повинні бути належним чином поінформовані щодо ризику діареї/блювання, мукозиту/стоматиту та нейтропенії після введення оксаліплатину і 5-фторурацилу, а також про необхідність негайно зв'язатися з лікарем для відповідного лікування. Якщо розвивається мукозит/стоматит з нейтропенією або без неї, подальше лікування слід відкласти до одужання від мукозиту/стоматиту (ступінь 1 або менше) та/або доти, поки кількість нейтрофілів не досягне рівня 1,5 x 10⁹/л.

Для оксаліплатину в поєднанні з 5-фторурацилом (з фолієвою кислотою або без неї) слід проводити звичайну корекцію доз з урахуванням токсичності, пов'язаної з 5-фторурацилом. Якщо розвивається діарея 4-го ступеня, нейтропенія 3-4-го ступеня (кількість нейтрофілів < 1,0 x 10⁹/л), тромбоцитопенія 3-4-го ступеня (кількість тромбоцитів < 50 x 10⁹/л), то дозу оксаліплатину слід зменшити з 85 мг/м² до 65 мг/м² (антиметастатична терапія) або 75 мг/м² (допоміжна терапія), на додаток до необхідного зменшення дози 5-фторурацилу.

У випадках аномальних результатів печінкових проб або портальної гіпертензії, яка не є очевидним результатом метастазів у печінці, слід враховувати дуже поодинокі випадки печінкових судинних розладів, спричинених лікарським засобом.

У випадках неояснених симптомів з боку дихальних шляхів, таких як непродуктивний кашель, задишка, вологі хрипи або легеневі інфільтрати, які виявлені внаслідок рентгенологічного аналізу, лікування Оксаліплатином-Тева слід припинити доти, поки подальше обстеження легенів не дозволить виключити інтерстиціальне захворювання легенів або пневмофіброз.

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

Дослідження дії на здатність керувати автомобілем і працювати з потенційно небезпечними механізмами не проводилися. Однак, лікування оксаліплатином, яке приводить до підвищення ризику запаморочення, нудоти і блювання, а також інших неврологічних симптомів, які впливають на ходу і рівновагу, може призводити до незначного або помірного впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з потенційно небезпечними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У пацієнтів, яким була введена одноразова доза 85 мг/м² оксаліплатину безпосередньо перед введенням 5-фторурацилу, не спостерігається зміни рівня біодоступності 5-фторурацилу.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Оксаліплатин являє собою 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 як *in vitro*, так і *in vivo* демонструє широкий спектр протипухлинної активності, яка базується на цитотоксичності, в різноманітних моделях систем пухлин, включаючи моделі раку ободової і прямої кишок у людини. Оксаліплатин також демонструє *in vitro* та *in vivo* активність на різних резистентних до цисплатину моделях.

Спостерігається синергічна цитотоксична дія в комбінації з 5-фторурацилом як *in vitro*, так і *in vivo*.

Дослідження механізму дії оксаліплатину, хоча і не до кінця прояснюють останній, показують, що водні похідні, які утворюються внаслідок біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК з утворенням як між-, так і внутрішньоланцюгових поперечних зв'язків, що призводить до порушення синтезу ДНК і обумовлює цитотоксичну і протипухлинну дію.

У пацієнтів з метастазуючим колоректальним раком повідомлялося про ефективність оксаліплатину (85 мг/м² кожні два тижні) в поєднанні з 5-фторурацилом/фолієвою кислотою (5-ФУ/ФК) в ході трьох клінічних досліджень.

Два рандомізованих клінічних дослідження терапії першої лінії та за участю пацієнтів, що одержували лікування раніше, продемонстрували значно вищу швидкість реакції і триваліший період ремісії (PFS) /час до прогресу захворювання (ТТР) в порівнянні з пацієнтами, які одержували тільки 5-ФУ/ФК.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика окремих активних сполук не вивчалася.

Щодо фармакокінетики платини, то наприкінці 2-годинної інфузії 15 % платини, що була введена, присутні в системному кровотоці, 85 %, що залишилися, швидко розподіляються в тканинах або виводяться з сечею. Незворотне зв'язування з червоними клітинами крові і плазмою дає значення періоду напіввиведення у матриксах, які близькі до природного життєвого циклу еритроцитів та альбуміну сироватки. Не спостерігалася акумуляція в ультрафільтраті плазми після введення 85 мг/м²

кожні два тижні або 130 мг/м² кожні три тижні, і фаза плато досягалася у матриксах у циклі 1. Варіабельність для різних суб'єктів або одного й того ж суб'єкта в цілому є низькою.

Загалом платина виводиться з сечею; кліренс спостерігається впродовж 48 год після введення.

До 5-го дня приблизно 54 % загальної дози виводиться з сечею і < 3 % виводиться з калом. Значне зменшення кліренсу з 17,6 2,18 л/год. до 9,95 1,91 л/год. при порушенні функції нирок спостерігалось разом із статистично значущим зменшенням об'єму розподілу з 330 40,9 до 241 36,1 л. Вплив важкого порушення функції нирок на кліренсі платини не вивчався.

Оксаліплатин піддається обширній біотрансформації в організмі пацієнтів і лікарський засіб у незміненому вигляді не було знайдено в ультрафільтраті плазми після закінчення 2-годинної інфузії. Декілька цитотоксичних продуктів біотрансформації, зокрема монохлор-, дихлор- і діаква-ДАЦГ види платини, ідентифіковані в системному кровотоку разом з цілим рядом неактивних кон'югатів у пізніших точках часу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

прозорий безбарвний або майже безбарвний розчин.

Візуально перевіряють перед використанням. Слід використовувати тільки прозорі розчини без механічних включень.

Несумісність.

Розведений лікарський засіб не слід змішувати з іншими препаратами в одному флаконі для інфузій або вводити одночасно в одній інфузійній лінії. Оксаліплатин-Тева можна вводити разом з фолієвою кислотою через Y-лінію, що утворюється безпосередньо перед місцем введення.

- НЕ СЛІД 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 мають побічну дію щодо стабільності оксаліплатину.

- НЕ СЛІД вводити Оксаліплатин-Тева у нерозведному вигляді.

- НЕ СЛІД розводити Оксаліплатин-Тева розчином натрію хлориду або розчинами, що містять хлорид.

- РОЗВОДИТИ тільки 5 % розчином глюкози для інфузій (50 мг/мл).

- НЕ СЛІД допускати екстравазації.

- НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ для ін'єкцій інструменти, що містять алюміній.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці! Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати флакон у зовнішній пачці для захисту від дії світла.

Після розведення 5 % розчином глюкози лікарський засіб зберігати не більше 24 год при температурі 2 – 8 °С в захищеному від світла місці, або не більше 6 год при температурі до 25 °С при денному світлі.

Упаковка. По 4 мл (20 мг оксаліплатину) у флаконі, по 1 флакону в пачці.

По 10 мл (50 мг оксаліплатину) у флаконі, по 1 флакону в пачці.

По 20 мл (100 мг оксаліплатину) у флаконі, по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармахеми Б.В., Нідерланди

Місцезнаходження. Свенсвег 5 – 2031 ГА Харлем, Нідерланди