

## Переклад макету листка-вкладиша: Інформація для пацієнта

### Аккорд

#### Листок-вкладиш до упаковки: інформація для пацієнта Оксаліплатинум Аккорд, 5 мг/мл, концентрат для розчину для інфузій Оксаліплатин

Перед застосуванням лікарського засобу слід уважно прочитати цей листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.

- Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб за потреби можна було його ще раз прочитати.
- У разі виникнення будь-яких запитань слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.
- Цей лікарський засіб було призначено конкретній особі. Не слід передавати його іншим особам.  
Лікарський засіб може зашкодити іншій особі, навіть якщо симптоми її хвороби такі самі.
- У разі виникнення у пацієнта будь-яких побічних явищ, в тому числі не зазначених у цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медсестру. Див. розділ 4.

#### Зміст листка-вкладиша:

1. Що таке Оксаліплатинум Аккорд і для чого він застосовується.
2. Що слід знати до початку застосування лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд.
3. Як слід застосовувати лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд.
4. Можливі побічні явища.
5. Як слід зберігати Оксаліплатинум Аккорд.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

### 1. Що таке Оксаліплатинум Аккорд і для чого він застосовується

Діючою речовиною лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд є оксаліплатин.

Оксаліплатинум Аккорд – протипухлинний препарат, який використовується для лікування колоректального раку (лікування раку ободової кишки III стадії після повної резекції первинної пухлини, метастатичного раку ободової та прямої кишки).

Він використовується в комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами, які називаються 5-фторурацил (5-FU) і фолінова кислота (FA).

Перед введенням у вену концентрат оксаліплатину для розчину для інфузій необхідно розчинити. Концентрат оксаліплатину для розчину для інфузій є протипухлинним лікарським засобом, що містить платину.

### 2. Що слід знати до початку застосування лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд

#### Коли не приймати Оксаліплатинум Аккорд:

- якщо у пацієнта алергія на оксаліплатин або будь-яку іншу складову Оксаліплатинуму Аккорд, включаючи моногідрат лактози
- в період годування груддю,
- якщо у пацієнта низький рівень кров'яних клітин;
- якщо у пацієнта спостерігається поколювання та/або оніміння в пальцях рук і/або ніг, а також труднощі при виконанні точних дій, таких як, наприклад, застібання гудзиків
- якщо у пацієнта серйозне порушення функції нирок.

#### Попередження та запобіжні заходи

До початку застосування лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд слід проконсультуватися з лікарем або фармацевтом у таких випадках:

*Д. І. Товчанський*

*Берг 1*

- якщо спостерігалися коли-небудь алергічні реакції на препарати, що містять платину, такі як карбоплатин або цисплатин. Алергічні реакції можуть виникнути при будь-якій інфузії оксаліплатину;
- якщо у пацієнта помірні або легкі порушення функції нирок;
- якщо під час лікування у пацієнта спостерігаються будь-які порушення функції печінки або отримані неправильні результати печінкових проб;
- якщо у пацієнта є або були у минулому порушення роботи серця, такі як аномальна електрична активність, яка називається подовженням інтервалу QT, нерегулярне серцебиття або якщо у пацієнта в сімейному анамнезі спостерігалися порушення роботи серця.
- якщо пацієнт зробив або планує зробити щеплення. Під час лікування оксаліплатином не слід робити щеплення «живими» або «ослабленими» вакцинами, такими як вакцина проти жовтої лихоманки.

### Діти

Не застосовувати Оксаліплатинум Аккорд дітям та підліткам віком до 18-ти років.

### Оксаліплатин Аккорд та інші лікарські засоби

Слід повідомити лікареві або фармацевту про всі препарати, які пацієнт приймає зараз або приймав останнім часом, а також про препарати, які пацієнт планує приймати.

- 5-фторурацил (протипухлинний препарат)
- еритроміцин (антибіотик)
- саліцилати (знеболювальні)
- гранісетрон (протиблювотний засіб)
- паклітаксел (протипухлинний препарат)
- вальпроат натрію (протиепілептичний засіб).

### Вагітність і годування груддю

#### Вагітність

- Не рекомендується, щоб пацієнтка завагітніла під час терапії оксаліплатином; необхідно використовувати ефективні методи контрацепції. Пацієнти повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 4-х місяців після припинення лікування.
- Якщо пацієнтка вагітна або планує завагітніти, дуже важливо обговорити це з лікарем перед початком будь-якого лікування.
- Якщо пацієнтка завагітніла під час лікування, слід негайно повідомити про це лікаря.

### Годування груддю

Під час прийому оксаліплатину не слід годувати груддю.

### Фертильність

- Оксаліплатин може спричинити безпліддя, яке може бути незворотним. Перед початком лікування чоловікам слід отримати пораду щодо заморожування сперми.
- Чоловікам рекомендується не планувати зачаття дітей і використовувати відповідні засоби контрацепції під час лікування та до 6-ти місяців після закінчення лікування.
- Перш ніж приймати будь-які лікарські засоби, слід проконсультуватися з лікарем або фармацевтом.

### Водіння автотранспорту та робота з механізмами

Під час лікування оксаліплатином підвищується ризик запаморочення, нудоти та блювання, а також інших неврологічних симптомів, які впливають на ходу та рівновагу і можуть мати слабкий або помірний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами. Якщо пацієнт після прийому оксаліплатину відчуває сонливість та/або запаморочення, то не можна керувати автомобілем, працювати з механізмами або займатися будь-якою діяльністю, яка може бути небезпечною для пацієнта через зниження уваги.

*Д. / І. Пеломесник*

*Берг*<sup>2</sup>

### 3. Як приймати Оксаліплатинум Аккорд

Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд концентрат для розчину для інфузій призначений лише для дорослих.

Лише для одноразового використання.

#### Дозування

Доза оксаліплатину залежить від площі поверхні тіла. Розраховується на основі маси тіла і зросту. Стандартна доза для дорослих, у тому числі для пацієнтів похилого віку, становить 85 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Доза, яку пацієнт приймає, також залежить від результатів аналізу крові та від того, чи були у пацієнта в анамнезі побічні реакції через введення лікарського засобу Оксаліплатинуму Аккорд.

#### Спосіб і шлях введення

Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд буде призначений лікарем, який спеціалізується на лікуванні раку.

Пацієнту проведе лікування спеціаліст, який приготує необхідну дозу оксаліплатину концентрату для приготування розчину для інфузій.

Оксаліплатин вводять у вигляді інфузії в одну з вен (внутрішньовенне вливання). Час внутрішньовенного вливання становить від 2 до 6 годин.

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій застосовують разом з фоліновою кислотою та перед внутрішньовенним введенням 5-фторурацилу.

#### Частота введення

Зазвичай пацієнт отримує інфузію кожні 2 тижні.

#### Тривалість лікування

Лікар визначає тривалість курсу лікування. Після операції з видалення пухлини рекомендується лікування оксаліплатином протягом 6-ти місяців.

#### У разі використання дози Оксаліплатинуму Аккорд, більшої, аніж було призначено

Лікарський засіб призначатиме досвідчений персонал, зазвичай у спеціалізованих онкологічних відділеннях, тому малоімовірно, що препарат буде призначено у занадто малій або в значно більшій кількості. При передозуванні можливе посилення побічних реакцій. У разі передозування лікар прийме рішення про лікування симптомів. У разі виникнення будь-яких запитань щодо лікування слід звернутися до лікаря, медсестри або фармацевта.

### 4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

У разі появи будь-яких побічних реакцій слід обов'язково повідомити лікаря перед прийомом наступної дози.

Можливі побічні реакції описані нижче.

Найбільш тяжкі побічні реакції

Негайно повідомити лікаря, якщо виникли будь-які з таких симптомів:

**Дуже часті** (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб):

- алергія/алергічні реакції, що виникають переважно під час інфузії, іноді з летальним наслідком;
- запалення ротової порожнини/запалення слизової оболонки (біль у роті та губах або виразки в ротовій порожнині);
- низький рівень тромбоцитів, несподівана поява синців (тромбоцитопенія). Лікар призначить аналізи крові, щоб перевірити кількість клітин крові перед початком лікування та кожного разу, коли будуть вводити цей препарат.
- нез'ясовані респіраторні симптоми, такі як кашель без виділень, задишка, зміна голосу

*Д. І. Палоческич*



**Часті** (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- тяжке зараження крові зі зниженням кількості лейкоцитів (нейтропенічний сепсис), що може бути летальним.
- зниження кількості лейкоцитів одночасно з лихоманкою  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  або лихоманкою  $> 38^{\circ}\text{C}$  протягом більше однієї години (нейтропенічна лихоманка).
- ознаки алергії або анафілактичної реакції з раптовими симптомами, такими як висип, свербіж або кропив'янка на шкірі, утруднене ковтання, набряк обличчя, губ, язика або інших частин тіла, задишка, хрипи або утруднене дихання, сильна втома (пацієнт може відчувати, що він ось-ось втратить свідомість). У більшості випадків симптоми виникають під час або одразу після інфузії, але відстрочені алергічні реакції також спостерігаються через години або навіть дні після інфузії.
- біль у грудях або верхній частині спини, утруднене дихання та виділення крові (ознаки тромбу в легенях).

**Нечасті** (можуть спостерігатися до 1 із 100 осіб):

- серйозне зараження крові (сепсис), яке може бути летальним;
- непрохідність або набряк кишечника;
- проблеми зі слухом, запаморочення, дзвін у вухах.

**Рідкісні** (можуть спостерігатися у 1 з 1000 осіб):

- несподівана кровотеча або синці внаслідок численних тромбів у малих кровоносних судинах (розповсюджене внутрішньо-судинне згортання крові), що може бути летальним;
- несподівані синці, кровотеча або ознаки інфекції, такі як біль у горлі та підвищена температура,
- постійна або тяжка діарея або блювання;
- тимчасові порушення зору;
- група таких симптомів, як головний біль, поведінкові зміни, судоми та розлади зору, починаючи від затуманення зору до його втрати (ознаки синдрому задньої оборотної лейкоенцефалопатії, рідкісного неврологічного розладу);
- сильна втома з низьким рівнем еритроцитів і задишкою (гемолітична анемія), окремо або в поєднанні з низьким вмістом тромбоцитів, незвичайні синці (тромбоцитопенія) і захворювання нирок із незначним сечовипусканням або без нього (ознаки гемолітико-уремічного синдрому).
- рубцювання легень із задишкою, проблеми з диханням, іноді летальні (інтерстиціальна хвороба легень);
- біль у верхній частині живота, біль у спині, а також нудота та блювання.

**Дуже рідкісні** (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 з 10 000 осіб)

- захворювання нирок з малою кількістю сечі або анурією (ознаки гострої ниркової недостатності);
- розлади судин печінки (симптоми включають біль у животі та набряк, збільшення ваги та набряк стоп, щиколоток або інших частин тіла).

**Частота невідома** (неможливо оцінити за наявними даними):

- тяжке зараження крові та низький артеріальний тиск (септичний шок), що може бути летальним;
- аномальний серцевий ритм (подовження інтервалу QT) на електрокардіограмі (ЕКГ), що може бути летальним;
- м'язовий біль і набряк у поєднанні зі слабкістю, гарячкою або червоно-коричневою сечею (ознаки ушкодження м'язових клітин, які називаються рабдоміолізом), що може бути летальним.
- біль у шлунку, нудота, блювання з кров'ю або блювота, схожа на кавову гущу, або виділення темного кольору/смолисті випорожнення (виразка шлунково-кишкового тракту, з потенційною кровотечею або перфорацією), що може бути летальним.
- зниження припливу крові до стінок кишечника (ішемія кишечника), що може бути летальним.
- судоми в горлі, що ускладнюють дихання;
- аутоімунна реакція, що призводить до зменшення кількості всіх клітин крові (аутоімунна панцитопенія). Симптоми включають кровотечу та схильність до синців, задишку,

*Д. І. Полюшко*

*Берг*

надзвичайну млявість і слабкість, підвищений ризик інфекцій через порушення функцій імунної системи.

- ознаки інсульту (включаючи раптовий сильний головний біль, сплутаність свідомості, проблеми із зором в одному або обох очах, оніміння або слабкість м'язів обличчя, рук або ніг, зазвичай з одного боку, опущене обличчя, проблеми з ходом, запаморочення, втрата рівноваги та труднощі у розмові).
- пневмонія, яка може бути летальною.
- неракові аномальні вузли печінки (вогнищева вузлова гіперплазія).

Інші побічні реакції, що спостерігаються після прийому лікарського засобу Оксаліплатинуму Аккорд:

**Дуже часті** (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб):

- нервові розлади (периферична нейропатія), які можуть викликати слабкість, поколювання або оніміння в пальцях рук і ніг, навколо рота або горла, іноді зі спазмами. Ця побічна реакція часто виникає, коли пацієнт піддається впливу холоду, наприклад, коли відкриває холодильник або тримає холодний напій. Пацієнту також може бути важко виконувати точні завдання, наприклад застібати гудзики. Хоча у більшості випадків ці симптоми повністю зникають, існує ймовірність того, що симптоми периферичної сенсорної нейропатії можуть зберігатися після припинення лікування.
- у деяких пацієнтів спостерігалось відчуття «поколювання» вздовж руки або тулуба під час згинання шиї
- іноді оксаліплатин може викликати дискомфорт у горлі, особливо під час ковтання, а також викликати відчуття нестачі повітря. Це відчуття, якщо воно виникає, зазвичай спостерігається під час або протягом кількох годин після інфузії та може бути викликано впливом холоду. Це неприємно, але триває недовго і проходить без необхідності лікування. У результаті лікар може вирішити змінити лікування
- Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій може викликати діарею, нудоту, блювання; щоб цього не сталося, перед лікуванням лікар призначає пацієнту препарати проти нудоти, які також можна приймати після лікування
- Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій викликає тимчасове зниження кількості еритроцитів. Зменшення кількості еритроцитів може спричинити анемію (недокрів'я), незвичну кровотечу або синці (спричинені зменшенням кількості тромбоцитів). Зменшення кількості лейкоцитів підвищує ризик інфекцій. Перед початком лікування та перед кожним введенням лікарського засобу лікар призначатиме аналізи крові, щоб перевірити кількість еритроцитів
- відчуття дискомфорту навколо або в місці інфузії
- гарячка, скутість (тремор), легка або дуже сильна втома, втрата сил і/або слабкість, біль у тілі
- зміна ваги, втрата або відсутність апетиту, порушення смаку, закріп
- головний біль, біль у спині
- аномальні відчуття в ділянці язика, які можуть спричинити порушення мовлення
- біль в шлунку
- аномальна кровотеча, включаючи кровотечу з носа
- алергічні реакції, висип, що викликає почервоніння та свербіж шкіри, помірне випадіння волосся (алопеція)
- зміни результатів аналізів крові, в тому числі тих, які контролюють стан печінки.

**Часті** (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- порушення травлення і печія, гикавка, почервоніння, запаморочення
- підвищене потовиділення і ушкодження нігтів, лущення шкіри
- біль у грудях
- легеневі розлади і нежить
- біль у суглобах і кістках
- біль під час сечовипускання, зміни в нирках і частоті сечовипускань, зневоднення
- кров у сечі та калі, набряк вен,
- високий кров'яний тиск
- депресія, безсоння
- кон'юнктивіт, порушення зору

*Д. І. Толочко*



- низький рівень кальцію в крові
- набряк нервів, що йдуть до м'язів, ригідність шиї
- втомлюваність.

**Нечасті** (можуть спостерігатися у 1 з 100 осіб):

- відчуття тривоги або нервозності.

**Рідкісні** (можуть спостерігатися у 1 з 1000 осіб):

- глухота

**Частота невідома** (неможливо оцінити за наявними даними):

- алергічний васкуліт (запалення кровоносних судин),
- судомі (неконтрольовані судомі по всьому тілу)
- інфаркт міокарда (серцевий напад), стенокардія (біль або дискомфорт у грудях);
- езофагіт (запалення слизової оболонки стравоходу, яка є місцем з'єднання ротової порожнини та шлунку, що викликає біль і утруднене ковтання);
- ризик розвитку нових ракових захворювань. Повідомлялося про лейкемію, тип раку крові у пацієнтів, які приймали оксаліплатин у комбінації з іншими лікарськими засобами. Слід обговорити з лікарем можливе підвищення ризику цього виду раку при одночасному прийомі оксаліплатину та деяких інших препаратів.

#### **Повідомлення про побічні реакції**

У разі появи побічних реакцій, у тому числі й тих, які не вказані у цьому листку-вкладиші, слід повідомити лікаря або фармацевта. Також про побічні реакції можна повідомити безпосередньо у Відділ моніторингу побічних реакцій на лікарські препарати Управління реєстрації лікарських препаратів, виробів медичного призначення і біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолимське 181С, 02-222 Варшава

(Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa)

Тел.: + 48 22 49 21 301, факс: + 48 22 49 21 309

Інтернет-сторінка: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції також можна повідомити відповідальному суб'єкту.

## **5. Як зберігати лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Не заморожувати.

Не використовувати цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі або пачці після ПРИДАТНИЙ ДО. Термін придатності означає останній день зазначеного місяця.

Приготовлений розчин для введення виявляє хімічну і фізичну стабільність протягом 48 годин при температурі від 2 до 8°C і 24 години при температурі 25°C.

З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин для вливання слід використати негайно. Якщо розчин не буде використаний негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до введення несе особа, яка вводить лікарський засіб. Термін придатності не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2°C до 8°C, за винятком випадків, коли розчин був розведений в контрольованих і валідованих стерильних умовах.

Не вводити оксаліплатин концентрат для приготування розчину для інфузій, якщо розчин непрозорий або містить будь-які частинки.

Лікарські засоби не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Слід запитати у фармацевта, як утилізувати непотрібні лікарські засоби. Така поведінка допоможе захистити довкілля.

Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд не повинен потрапляти в очі. У разі випадкового потраплення лікарського засобу в око слід негайно повідомити лікаря або медсестри.

Після завершення інфузії лікар або медсестра ретельно утилізують будь-які залишки лікарського засобу.

*Д. І. Голованович*

*Бер* 6

## 6. Вміст упаковки та інша інформація

### Що містить лікарський засіб Оксалиплатин Аккорд

Лікарський засіб Оксалиплатинум Аккорд містить діючу речовину оксалиплатин.  
Інша складова – вода для ін'єкцій.

### Як виглядає лікарський засіб Оксалиплатинум Аккорд та вміст упаковки

Один мл концентрату для розчину для інфузій містить 5 мг оксалиплатину.  
Лікарський засіб Оксалиплатинум Аккорд представлений у вигляді прозорого безбарвного розчину без видимих часток.

Кожен скляний флакон упакований окремо в пачку.

10 мл концентрату для розчину для інфузій містять 50 мг оксалиплатину.

20 мл концентрату для розчину для інфузій містять 100 мг оксалиплатину.

40 мл концентрату для розчину для інфузій містять 200 мг оксалиплатину.

Не всі види упаковок можуть бути представлені на ринку.

### Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.  
вулиця Тасмова, будинок 7, Варшава, 02-677

### Виробник/імпортер

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.  
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце

Цей лікарський засіб допущений до випуску на ринок в країнах-членах Європейського співтовариства з такими назвами:

Австрія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Бельгія	Oxaliplatin Accord Healthcare 5 mg/ml solution a diluer pour perfusion/ concentraat voor oplossing voor infusie / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Болгарія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Чехія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat pro Pnpravu Infuzmho Roztoku
Німеччина	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Данія	Oxaliplatin Accord Healthcare
Естонія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml
Фінляндія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Infuusiokonsentraatti, Liuosta Varten/ koncentrat till infusionsvätska, lösning
Франція	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Solution a Diluer pour Perfusion
Іспанія	Oxaliplatin AHCL 5 mg/ml Concentrado para Solución para Perfusión
Нідерланди	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie
Ірландія	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Литва	Oxaliplatin Accord 5mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Латвія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentrāts infūziju skiduma pagatavosanai
Мальта	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Польща	Oxaliplatinum Accord
Португалія	Oxaliplatin Accord
Румунія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml concentrat pentru solutie perfuzabilă
Швеція	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat till infusionsvätska, lösning
Угорщина	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentratum oldatos infúzióhoz
Велика Британія	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Італія	Oxaliplatino Accord 5 mg/ml Cocentrato per soluzione per infusione

Дата останнього перегляду листка-вкладиша: березень 2022

*Д. І. Коломєцько*

*Берг* 7

Наведена нижче інформація призначена лише для медичного персоналу або працівників служби охорони здоров'я

### Інструкції із застосування

Перш ніж розпочати приготування ОКСАЛІПЛАТИНУ КОНЦЕНТРАТУ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ, слід ознайомитися з повною інструкцією.

### 1. ФОРМА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій являє собою безбарвний розчин, що містить 5 мг/мл оксаліплатину.

### 2. ПРЕЗЕНТАЦІЯ

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій випускається в окремих флаконах. по 1 флакону у пацці.

На 10 мл,

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 15 мл (силіконізованому), закритому 20-мм пробкою з хлорбутилової гуми типу V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF та 20-мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

На 20 мл,

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 20 мл (силіконізованому), закритому 20-мм пробкою з хлорбутилової гуми типу V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF та 20-мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

На 40 мл,

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 50 мл (силіконізованому), закритому 20-мм пробкою з хлорбутилової гуми типу V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF та 20-мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

#### Термін придатності та зберігання:

2 роки

Після розведення в 5% розчині глюкози була продемонстрована хімічна та фізична стабільність протягом 48 годин при температурі від +2°C до +8°C і 24 години при +25°C.

З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин для вливання слід використати негайно. Якщо розчин не буде використано негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до введення несе особа, яка вводить лікарський засіб. Термін придатності не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2°C до 8°C, за винятком випадків коли розведення здійснювали в контрольованих і валідованих стерильних умовах.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Не заморожувати.

Розчин слід візуально оглянути перед введенням. Слід використовувати лише прозорі розчини без видимих часток.

Цей лікарський засіб призначений лише для одноразового застосування. Невикористаний розчин слід утилізувати.

### 3. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ПОВОДЖЕННЯ

Як і з іншими потенційно токсичними сполуками, слід бути обережним під час поведження та приготування розчинів оксаліплатину.

#### Інструкція з поведження з лікарським засобом

Робота з цим цитотоксичним препаратом вимагає від медичного персоналу вжиття всіх запобіжних заходів для захисту користувача та його оточення.

Приготування розчинів для ін'єкцій цитотоксичних препаратів повинне здійснюватися спеціально навченим персоналом, який володіє знаннями про підготовку лікарського засобу, в умовах, що забезпечують цілісність лікарського засобу, захист навколишнього середовища, і, зокрема, людей, які працюють із препаратом, відповідно до процедур, що застосовуються у лікарні. Для цього потрібна окрема зона, призначена тільки для цих дій. У цих приміщеннях забороняється палити, вживати їжу та напої.

*Д. І. Павловський*

*8*



Персонал повинен бути оснащений відповідними засобами захисту, зокрема довгим фартухом з рукавами, захисною маскою, головним убором, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, захисними чохлами робочої зони, збірними контейнерами та пакетами для відходів.

З екскрементами та блювотними масами пацієнтів слід поводитися обережно.

Слід застерегти вагітних від контакту з цитостатиками. З будь-якими пошкодженими або зламаними контейнерами слід поводитися так само, як із забрудненими відходами. Забруднені відходи слід спалювати в належним чином маркованих твердих контейнерах. Див. «Видалення» нижче.

У разі потрапляння оксаліплатину концентрату для розчину для інфузій на шкіру, необхідно негайно та ретельно промити шкіру великою кількістю води.

#### 4. ПІДГОТОВКА ДО ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ

##### Особливі застереження при введенні

- НЕ використовувати матеріали для ін'єкцій або інфузій, що містять алюміній.
- НЕ вводити нерозведеним.
- Як розчинник можна використовувати лише 5% розчин глюкози для інфузій.
- НЕ розчиняти та не розводити для інфузії розчином натрію хлориду або розчинами, що містять хлорид.
- НЕ змішувати з іншими лікарськими засобами в одному пакеті чи пляшці та не вводити в одному інфузійному наборі одночасно.
- НЕ змішувати з лужними препаратами або лужними розчинами, зокрема 5-фторурацилом, препаратами фолінової кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину, або іншими препаратами, які є солями трометамолу. Лужні препарати або розчини негативно впливатимуть на стабільність оксаліплатину.

##### Інструкція для використання з фоліновою кислотою (FA) (як фолінат кальцію або фолінат натрію)

Оксаліплатин у дозі 85 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії в 250–500 мл 5 % (50 мл) розчину глюкози, вводять одночасно з внутрішньовенною інфузією фолінової кислоти в 5% (50 мл) розчині глюкози, яка триває протягом понад 2–6 годин, за допомогою Y-подібного з'єднувача, розміщеного безпосередньо перед місцем інфузії. Не слід змішувати обидва препарати в одному інфузійному пакеті. Фолінова кислота (ФК) не повинна містити трометамол як допоміжну речовину і повинна розводитися лише ізотонічним 5% (50 мл) розчином глюкози. Ніколи не використовувати для розведення лужні розчини, розчини хлориду натрію або розчини, що містять хлориди.

##### Інструкція із застосування з 5-фторурацилом (5 ФУ)

Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд завжди слід вводити перед фторопіримідинами, наприклад 5-фторурацилом (5 ФУ).

Після введення лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд промити внутрішньовенну трубку з подальшим введенням 5-фторурацилу (5 ФУ).

Додаткову інформацію про препарати, що застосовуються паралельно з Оксаліплатинум Аккорд, див. у відповідних характеристиках лікарських препаратів.

- ВИКОРИСТОВУВАТИ лише рекомендовані розчинники (див. нижче).

- Використовувати лише прозорі розчини, що не містять видимих часток.

#### 4.1. Приготування розчину для інфузій

Необхідну кількість відновленого розчину слід відібрати з флакона (флаконів), а потім розвести у 250 – 500 мл 5% розчину глюкози, щоб отримати концентрацію Оксаліплатинуму Аккорд не нижче 0,2 – 0,7 мг/мл. Діапазон концентрацій, для яких була продемонстрована фізико-хімічна стабільність Оксаліплатинуму Аккорд, становить від 0,2 до 2 мг/мл.

Його слід вводити лише у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Після розведення в 5% (50 мг/мл) розчині глюкози хімічна та фізична стабільність була продемонстрована при температурі від 2°C до 8°C. З мікробіологічної точки зору приготовлений інфузійний розчин слід використати негайно. Якщо розчин не буде використано негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до введення несе особа, яка вводить лікарський засіб. Термін придатності зазвичай не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8°C, за винятком випадків, коли розведення було проведено в контрольованих і валідованих стерильних умовах.

*А.І.Толоженська*

*Бей* 9

Розчин слід візуально оглянути перед введенням. Слід використовувати лише прозорі розчини без видимих часток.

Цей препарат призначений лише для одноразового використання. Будь-яку невикористану частину приготовленого розчину слід утилізувати (див. «Утилізація залишків» нижче).

НІКОЛИ не використовувати розчини хлориду натрію або розчини, що містять хлориди, для приготування або розведення розчину.

Сумісність розчину оксаліплатину для інфузій з інфузійним набором протестовано за допомогою зразкового ПВХ-набору.

#### **4.2. Інфузійний розчин**

Пацієнт не потребує гідратації перед введенням лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд.

Оксаліплатин, розведений у 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози до концентрації не менше 0,2 мг/мл, необхідно вводити в периферичну вену або центральну вену протягом 2-6 годин.

Якщо оксаліплатин вводять разом з 5-фторурацилом, інфузію оксаліплатину слід проводити перед введенням 5-фторурацилу.

#### **4.3. Утилізація залишків**

Залишки лікарського засобу, а також усі матеріали, використані для приготування, розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних процедур поводження з цитотоксичними агентами, що діють у лікарні, враховуючи місцеві вимоги щодо утилізації небезпечних відходів.

10 3385 4 6018720 INP003

(6018720) Дата: 06/08/2022, 17/08/2022

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною*

*Dr. I. Polovkova*



**Листок-вкладиш до упаковки: інформація для пацієнта**  
**Оксаліплатинум Аккорд, 5 мг/мл,**  
**концентрат для розчину для інфузій**  
*Оксаліплатин*

Перед застосуванням лікарського засобу слід уважно прочитати цей листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.

- Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб за потреби можна було його ще раз прочитати.
- У разі виникнення будь-яких запитань слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.
- Цей лікарський засіб було призначено конкретній особі. Не слід передавати його іншим особам.  
Лікарський засіб може зашкодити іншій особі, навіть якщо симптоми її хвороби такі самі.
- У разі виникнення у пацієнта будь-яких побічних явищ, в тому числі не зазначених у цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медсестру. Див. розділ 4.

**Зміст листка-вкладиша:**

1. Що таке Оксаліплатинум Аккорд і для чого він застосовується.
2. Що слід знати до початку застосування лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд.
3. Як слід застосовувати лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд.
4. Можливі побічні явища.
5. Як слід зберігати Оксаліплатинум Аккорд.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

**1. Що таке Оксаліплатинум Аккорд і для чого він застосовується**

Діючою речовиною лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд є оксаліплатин. Оксаліплатинум Аккорд – протипухлинний препарат, який використовується для лікування колоректального раку (лікування раку ободової кишки III стадії після повної резекції первинної пухлини, метастатичного раку ободової та прямої кишки).

Він використовується в комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами, які називаються 5-фторурацил (5-FU) і фолінова кислота (FA).

Перед введенням у вену концентрат оксаліплатину для розчину для інфузій необхідно розчинити. Концентрат оксаліплатину для розчину для інфузій є протипухлинним лікарським засобом, що містить платину.

**2. Що слід знати до початку застосування лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд**

**Коли не приймати Оксаліплатинум Аккорд:**

- якщо у пацієнта алергія на оксаліплатин або будь-яку іншу складову Оксаліплатинуму Аккорд, включаючи моногідрат лактози
- в період годування груддю,
- якщо у пацієнта низький рівень кров'яних клітин;
- якщо у пацієнта спостерігається поколювання та/або оніміння в пальцях рук і/або ніг, а також труднощі при виконанні точних дій, таких як, наприклад, застібання ґудзиків
- якщо у пацієнта серйозне порушення функції нирок.

**Попередження та запобіжні заходи**

До початку застосування лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд слід проконсультуватися з лікарем або фармацевтом у таких випадках:

- якщо спостерігалися коли-небудь алергічні реакції на препарати, що містять платину, такі як карбоплатин або цисплатин. Алергічні реакції можуть виникнути при будь-якій інфузії оксаліплатину;

*Dr. J. Kowalska*

*[Signature]*

- якщо у пацієнта помірні або легкі порушення функції нирок;
- якщо під час лікування у пацієнта спостерігаються будь-які порушення функції печінки або отримані неправильні результати печінкових проб;
- якщо у пацієнта є або були у минулому порушення роботи серця, такі як аномальна електрична активність, яка називається подовженням інтервалу QT, нерегулярне серцебиття або якщо у пацієнта в сімейному анамнезі спостерігалися порушення роботи серця.
- якщо пацієнт зробив або планує зробити щеплення. Під час лікування оксаліплатином не слід робити щеплення «живими» або «ослабленими» вакцинами, такими як вакцина проти жовтої лихоманки.

### Діти

Не застосовувати Оксаліплатинум Аккорд дітям та підліткам віком до 18-ти років.

### Оксаліплатин Аккорд та інші лікарські засоби

Слід повідомити лікареві або фармацевту про всі препарати, які пацієнт приймає зараз або приймав останнім часом, а також про препарати, які пацієнт планує приймати.

- 5-фторурацил (протипухлинний препарат)
- еритроміцин (антибіотик)
- саліцилати (знеболювальні)
- гранісетрон (протиблювотний засіб)
- паклітаксел (протипухлинний препарат)
- вальпроат натрію (протиепілептичний засіб).

### Вагітність і годування груддю

#### Вагітність

- Не рекомендується, щоб пацієнтка завагітніла під час терапії оксаліплатином; необхідно використовувати ефективні методи контрацепції. Пацієнти повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 4-х місяців після припинення лікування.
- Якщо пацієнтка вагітна або планує завагітніти, дуже важливо обговорити це з лікарем перед початком будь-якого лікування.
- Якщо пацієнтка завагітніла під час лікування, слід негайно повідомити про це лікаря.

#### Годування груддю

Під час прийому оксаліплатину не слід годувати груддю.

#### Фертильність

- Оксаліплатин може спричинити безпліддя, яке може бути незворотним. Перед початком лікування чоловікам слід отримати пораду щодо заморожування сперми.
- Чоловікам рекомендується не планувати зачаття дітей і використовувати відповідні засоби контрацепції під час лікування та до 6-ти місяців після закінчення лікування.
- Перш ніж приймати будь-які лікарські засоби, слід проконсультуватися з лікарем або фармацевтом.

#### Водіння автотранспорту та робота з механізмами

Під час лікування оксаліплатином підвищується ризик запаморочення, нудоти та блювання, а також інших неврологічних симптомів, які впливають на ходу та рівновагу і можуть мати слабкий або помірний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами. Якщо пацієнт після прийому оксаліплатину відчуває сонливість та/або запаморочення, то не можна керувати автомобілем, працювати з механізмами або займатися будь-якою діяльністю, яка може бути небезпечною для пацієнта через зниження уваги.

*Д. І. Положенська*



### 3. Як приймати Оксалиплатинум Аккорд

Лікарський засіб Оксалиплатинум Аккорд концентрат для розчину для інфузій призначений лише для дорослих.

Лише для одноразового використання.

#### Дозування

Доза оксалиплатину залежить від площі поверхні тіла. Розраховується на основі маси тіла і зросту. Стандартна доза для дорослих, у тому числі для пацієнтів похилого віку, становить 85 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Доза, яку пацієнт приймає, також залежить від результатів аналізу крові та від того, чи були у пацієнта в анамнезі побічні реакції через введення лікарського засобу Оксалиплатинуму Аккорд.

#### Спосіб і шлях введення

Лікарський засіб Оксалиплатинум Аккорд буде призначений лікарем, який спеціалізується на лікуванні раку.

Пацієнту проведе лікування спеціаліст, який приготує необхідну дозу оксалиплатину концентрату для приготування розчину для інфузій.

Оксалиплатин вводять у вигляді інфузії в одну з вен (внутрішньовенне вливання). Час внутрішньовенного вливання становить від 2 до 6 годин.

Оксалиплатин концентрат для розчину для інфузій застосовують разом з фоліновою кислотою та перед внутрішньовенним введенням 5-фторурацилу.

#### Частота введення

Зазвичай пацієнт отримує інфузію кожні 2 тижні.

#### Тривалість лікування

Лікар визначає тривалість курсу лікування. Після операції з видалення пухлини рекомендується лікування оксалиплатином протягом 6-ти місяців.

#### У разі використання дози Оксалиплатинуму Аккорд, більшої, ніж було призначено

Лікарський засіб призначатиме досвідчений персонал, зазвичай у спеціалізованих онкологічних відділеннях, тому малоймовірно, що препарат буде призначено у занадто малій або в значно більшій кількості. При передозуванні можливе посилення побічних реакцій. У разі передозування лікар прийме рішення про лікування симптомів. У разі виникнення будь-яких запитань щодо лікування слід звернутися до лікаря, медсестри або фармацевта.

### 4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

У разі появи будь-яких побічних реакцій слід обов'язково повідомити лікаря перед прийомом наступної дози.

Можливі побічні реакції описані нижче.

Найбільш тяжкі побічні реакції

Негайно повідомити лікаря, якщо виникли будь-які з таких симптомів:

**Дуже часті (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб):**

- алергія/алергічні реакції, що виникають переважно під час інфузії, іноді з летальним наслідком;
- запалення ротової порожнини/запалення слизової оболонки (біль у роті та губах або виразки в ротовій порожнині);
- низький рівень тромбоцитів, несподівана поява синців (тромбоцитопенія). Лікар призначить аналізи крові, щоб перевірити кількість клітин крові перед початком лікування та кожного разу, коли будуть вводити цей препарат.
- нез'ясовані респіраторні симптоми, такі як кашель без виділень, задишка, зміна голосу.

*Д. І. Голованюк*

*[Підпис]*

**Часті** (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- тяжке зараження крові зі зниженням кількості лейкоцитів (нейтропенічний сепсис), що може бути летальним.
- зниження кількості лейкоцитів одночасно з лихоманкою  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  або лихоманкою  $> 38^{\circ}\text{C}$  протягом більше однієї години (нейтропенічна лихоманка).
- ознаки алергії або анафілактичної реакції з раптовими симптомами, такими як висип, свербіж або кропив'янка на шкірі, утруднене ковтання, набряк обличчя, губ, язика або інших частин тіла, задишка, хрипи або утруднене дихання, сильна втома (пацієнт може відчувати, що він ось-ось втратить свідомість). У більшості випадків симптоми виникають під час або одразу після інфузії, але відстрочені алергічні реакції також спостерігаються через години або навіть дні після інфузії.
- біль у грудях або верхній частині спини, утруднене дихання та виділення крові (ознаки тромбу в легенях).

**Нечасті** (можуть спостерігатися до 1 із 100 осіб):

- серйозне зараження крові (сепсис), яке може бути летальним;
- непрохідність або набряк кишечника;
- проблеми зі слухом, запаморочення, дзвін у вухах.

**Рідкісні** (можуть спостерігатися у 1 з 1000 осіб):

- несподівана кровотеча або синці внаслідок численних тромбів у малих кровоносних судинах (розповсюджене внутрішньо-судинне згортання крові), що може бути летальним;
- несподівані синці, кровотеча або ознаки інфекції, такі як біль у горлі та підвищена температура,
- постійна або тяжка діарея або блювання;
- тимчасові порушення зору;
- група таких симптомів, як головний біль, поведінкові зміни, судоми та розлади зору, починаючи від затуманення зору до його втрати (ознаки синдрому задньої оборотної лейкоенцефалопатії, рідкісного неврологічного розладу);
- сильна втома з низьким рівнем еритроцитів і задишкою (гемолітична анемія), окремо або в поєднанні з низьким вмістом тромбоцитів, незвичайні синці (тромбоцитопенія) і захворювання нирок із незначним сечовипусканням або без нього (ознаки гемолітико-уремічного синдрому).
- рубцювання легень із задишкою, проблеми з диханням, іноді летальні (інтерстиціальна хвороба легень);
- біль у верхній частині живота, біль у спині, а також нудота та блювання.

**Дуже рідкісні** (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 з 10 000 осіб)

- захворювання нирок з малою кількістю сечі або анурією (ознаки гострої ниркової недостатності);
- розлади судин печінки (симптоми включають біль у животі та набряк, збільшення ваги та набряк стоп, щиколоток або інших частин тіла).

**Частота невідома** (неможливо оцінити за наявними даними):

- тяжке зараження крові та низький артеріальний тиск (септичний шок), що може бути летальним;
- аномальний серцевий ритм (подовження інтервалу QT) на електрокардіограмі (ЕКГ), що може бути летальним;
- м'язовий біль і набряк у поєднанні зі слабкістю, гарячкою або червоно-коричневою сечею (ознаки ушкодження м'язових клітин, які називаються рабдоміолізом), що може бути летальним.
- біль у шлунку, нудота, блювання з кров'ю або блювота, схожа на кавову гущу, або виділення темного кольору/смолисті випорожнення (виразка шлунково-кишкового тракту, з потенційною кровотечею або перфорацією), що може бути летальним.
- зниження припливу крові до стінок кишечника (ішемія кишечника), що може бути летальним.
- судоми в горлі, що ускладнюють дихання;
- аутоімунна реакція, що призводить до зменшення кількості всіх клітин крові (аутоімунна панцитопенія). Симптоми включають кровотечу та схильність до синців, задишку,

*Д. І. Коломєвська*

*Бей*

надзвичайну млявість і слабкість, підвищений ризик інфекцій через порушення функцій імунної системи.

- ознаки інсульту (включаючи раптовий сильний головний біль, сплутаність свідомості, проблеми із зором в одному або обох очах, оніміння або слабкість м'язів обличчя, рук або ніг, зазвичай з одного боку, опущене обличчя, проблеми з ходом, запаморочення, втрата рівноваги та труднощі у розмові).
- пневмонія, яка може бути летальною.
- неракові аномальні вузли печінки (вогнищева вузлова гіперплазія).

Інші побічні реакції, що спостерігаються після прийому лікарського засобу Оксаліплатинуму Аккорд:

**Дуже часті** (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб):

- нервові розлади (периферична нейропатія), які можуть викликати слабкість, поколювання або оніміння в пальцях рук і ніг, навколо рота або горла, іноді зі спазмами. Ця побічна реакція часто виникає, коли пацієнт піддається впливу холоду, наприклад, коли відкриває холодильник або тримає холодний напій. Пацієнту також може бути важко виконувати точні завдання, наприклад застібати гудзики. Хоча у більшості випадків ці симптоми повністю зникають, існує ймовірність того, що симптоми периферичної сенсорної нейропатії можуть зберігатися після припинення лікування.
- у деяких пацієнтів спостерігалось відчуття «поколювання» вздовж руки або тулуба під час згинання шиї
- іноді оксаліплатин може викликати дискомфорт у горлі, особливо під час ковтання, а також викликати відчуття нестачі повітря. Це відчуття, якщо воно виникає, зазвичай спостерігається під час або протягом кількох годин після інфузії та може бути викликано впливом холоду. Це неприємно, але триває недовго і проходить без необхідності лікування. У результаті лікар може вирішити змінити лікування
- Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій може викликати діарею, нудоту, блювання; щоб цього не сталося, перед лікуванням лікар призначає пацієнту препарати проти нудоти, які також можна приймати після лікування
- Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій викликає тимчасове зниження кількості еритроцитів. Зменшення кількості еритроцитів може спричинити анемію (недокрів'я), незвичну кровотечу або синці (спричинені зменшенням кількості тромбоцитів). Зменшення кількості лейкоцитів підвищує ризик інфекцій. Перед початком лікування та перед кожним введенням лікарського засобу лікар призначатиме аналізи крові, щоб перевірити кількість еритроцитів
- відчуття дискомфорту навколо або в місці інфузії
- гарячка, скутість (тремор), легка або дуже сильна втома, втрата сил і/або слабкість, біль у тілі
- зміна ваги, втрата або відсутність апетиту, порушення смаку, закріп
- головний біль, біль у спині
- аномальні відчуття в ділянці язика, які можуть спричинити порушення мовлення
- біль в шлунку
- аномальна кровотеча, включаючи кровотечу з носа
- алергічні реакції, висип, що викликає почервоніння та свербіж шкіри, помірне випадіння волосся (алопеція)
- зміни результатів аналізів крові, в тому числі тих, які контролюють стан печінки.

**Часті** (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- порушення травлення і печія, гикавка, почервоніння, запаморочення
- підвищене потовиділення і ушкодження нігтів, лущення шкіри
- біль у грудях
- легеневі розлади і нежить
- біль у суглобах і кістках
- біль під час сечовипускання, зміни в нирках і частоті сечовипускань, зневоднення
- кров у сечі та калі, набряк вен,
- високий кров'яний тиск
- депресія, безсоння
- кон'юнктивіт, порушення зору

*Д. І. Положенська*

*Берг*

- низький рівень кальцію в крові
- набряк нервів, що йдуть до м'язів, ригідність шиї
- втомлюваність.

**Нечасті** (можуть спостерігатися у 1 з 100 осіб):

- відчуття тривоги або нервозності.

**Рідкісні** (можуть спостерігатися у 1 з 1000 осіб):

- глухота

**Частота невідома** (неможливо оцінити за наявними даними):

- алергічний васкуліт (запалення кровоносних судин),
- судоми (неконтрольовані судоми по всьому тілу)
- інфаркт міокарда (серцевий напад), стенокардія (біль або дискомфорт у грудях);
- езофагіт (запалення слизової оболонки стравоходу, яка є місцем з'єднання ротової порожнини та шлунку, що викликає біль і утруднене ковтання);
- ризик розвитку нових ракових захворювань. Повідомлялося про лейкемію, тип раку крові у пацієнтів, які приймали оксаліплатин у комбінації з іншими лікарськими засобами. Слід обговорити з лікарем можливе підвищення ризику цього виду раку при одночасному прийомі оксаліплатину та деяких інших препаратів.

#### **Повідомлення про побічні реакції**

У разі появи побічних реакцій, у тому числі й тих, які не вказані у цьому листку-вкладиші, слід повідомити лікаря або фармацевта. Також про побічні реакції можна повідомити безпосередньо у Відділ моніторингу побічних реакцій на лікарські препарати Управління реєстрації лікарських препаратів, виробів медичного призначення і біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолимське 181С, 02-222 Варшава

(Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa)

Тел.: + 48 22 49 21 301, факс: + 48 22 49 21 309

Інтернет-сторінка: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції також можна повідомити відповідальному суб'єкту.

## **5. Як зберігати лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Не заморожувати.

Не використовувати цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі або пачці після ПРИДАТНИЙ ДО. Термін придатності означає останній день зазначеного місяця.

Приготовлений розчин для введення виявляє хімічну і фізичну стабільність протягом 48 годин при температурі від 2 до 8°C і 24 години при температурі 25°C.

З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин для вливання слід використати негайно. Якщо розчин не буде використаний негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до введення несе особа, яка вводить лікарський засіб. Термін придатності не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2°C до 8°C, за винятком випадків, коли розчин був розведений в контрольованих і валідованих стерильних умовах.

Не вводити оксаліплатин концентрат для приготування розчину для інфузій, якщо розчин непрозорий або містить будь-які частинки.

Лікарські засоби не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Слід запитати у фармацевта, як утилізувати непотрібні лікарські засоби. Така поведінка допоможе захистити довкілля.

Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд не повинен потрапляти в очі. У разі випадкового потраплення лікарського засобу в око слід негайно повідомити лікаря або медсестри.

Після завершення інфузії лікар або медсестра ретельно утилізують будь-які залишки лікарського засобу.

*Д. / І. Коломєвська*

*Бей*



## 6. Вміст упаковки та інша інформація

### Що містить лікарський засіб Оксаліплатин Аккорд

Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд містить діючу речовину оксаліплатин.  
Інша складова – вода для ін'єкцій.

### Як виглядає лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд та вміст упаковки

Один мл концентрату для розчину для інфузій містить 5 мг оксаліплатину.  
Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд представлений у вигляді прозорого безбарвного розчину без видимих часток.

Кожен скляний флакон упакований окремо в пачку.

10 мл концентрату для розчину для інфузій містять 50 мг оксаліплатину.

20 мл концентрату для розчину для інфузій містять 100 мг оксаліплатину.

40 мл концентрату для розчину для інфузій містять 200 мг оксаліплатину.

Не всі види упаковок можуть бути представлені на ринку.

### Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.  
вулиця Тасмова, будинок 7, Варшава, 02-677

### Виробник/імпортер

Аккорд Хелскеа Лімітед  
Сейдж Хаус, 319 Піннер Роад,  
Норз Харроу, Міддлсекс, HA1 4HF  
Велика Британія

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.  
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'янице

Аккорд Хелскеа Б.В.  
м. Утрехт, вул. Вінхонтлаан, 200  
3526 KB біля м. Утрехт, Нідерланди

Цей лікарський засіб допущений до випуску на ринок в країнах-членах Європейського співтовариства з такими назвами:

Австрія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Бельгія	Oxaliplatin Accord Healthcare 5 mg/ml solution a diluer pour perfusion/ concentraat voor oplossing voor infusie / Konzentrat zur Herstellung einer I Infusionslösung
Болгарія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Чехія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat pro Pnpravu Infuzmho Roztoku
Німеччина	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Данія	Oxaliplatin Accord Healthcare
Естонія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml
Фінляндія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Infuusiokonsentraatti, Liuosta Varten/ konzentrat till infusionsvätska, lösning
Франція	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Solution a Diluer pour Perfusion
Іспанія	Oxaliplatin AHCL 5 mg/ml Concentrado para Solución para Perfusión
Нідерланди	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie
Ірландія	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Литва	Oxaliplatin Accord 5mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Латвія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentrāts infūziju skiduma pagatavosanai
Мальта	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Польща	Oxaliplatinum Accord

*Д. І. Голованов*

*Beif* 7

Португалія	Oxaliplatin Accord
Румунія	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml concentrat pentru solutie perfuzabilă
Швеція	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat till infusionsvätska, lösning
Угорщина	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentratum oldatos infuzióhoz
Велика Британія	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Італія	Oxaliplatino Accord 5 mg/ml Cocentrato per soluzione per infusione

Дата останнього перегляду листка-вкладиша: березень 2022

*D. J. Polozhenko*

*Berg*

Наведена нижче інформація призначена лише для медичного персоналу або працівників служби охорони здоров'я

### Інструкції із застосування

Перш ніж розпочати приготування ОКСАЛІПЛАТИНУ КОНЦЕНТРАТУ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ, слід ознайомитися з повною інструкцією.

#### 1. ФОРМА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій являє собою безбарвний розчин, що містить 5 мг/мл оксаліплатину.

#### 2. ПРЕЗЕНТАЦІЯ

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій випускається в окремих флаконах. по 1 флакону у пацці.

На 10 мл,

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 15 мл (силіконізованому), закритому 20-мм пробкою з хлорбутилової гуми типу V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF та 20-мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

На 20 мл,

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 20 мл (силіконізованому), закритому 20-мм пробкою з хлорбутилової гуми типу V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF та 20-мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

На 40 мл,

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 50 мл (силіконізованому), закритому 20-мм пробкою з хлорбутилової гуми типу V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF та 20-мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

#### Термін придатності та зберігання:

2 роки

Після розведення в 5% розчині глюкози була продемонстрована хімічна та фізична стабільність протягом 48 годин при температурі від +2°C до +8°C і 24 години при +25°C.

З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин для вливання слід використати негайно. Якщо розчин не буде використано негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до введення несе особа, яка вводить лікарський засіб. Термін придатності не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2°C до 8°C, за винятком випадків коли розведення здійснювали в контрольованих і валідованих стерильних умовах.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Не заморожувати.

Розчин слід візуально оглянути перед введенням. Слід використовувати лише прозорі розчини без видимих часток.

Цей лікарський засіб призначений лише для одноразового застосування. Невикористаний розчин слід утилізувати.

#### 3. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ПОВОДЖЕННЯ

Як і з іншими потенційно токсичними сполуками, слід бути обережним під час поведження та приготування розчинів оксаліплатину.

#### Інструкція з поведження з лікарським засобом

Робота з цим цитотоксичним препаратом вимагає від медичного персоналу вжиття всіх запобіжних заходів для захисту користувача та його оточення.

Приготування розчинів для ін'єкцій цитотоксичних препаратів повинне здійснюватися спеціально навченим персоналом, який володіє знаннями про підготовку лікарського засобу, в умовах, що забезпечують цілісність лікарського засобу, захист навколишнього середовища, і, зокрема, людей, які працюють із препаратом, відповідно до процедур, що застосовуються у лікарні. Для цього потрібна окрема зона, призначена тільки для цих дій. У цих приміщеннях забороняється палити, вживати їжу та напої.

*Dr. J. Polozhanska*

*[Signature]* 9

Персонал повинен бути оснащений відповідними засобами захисту, зокрема довгим фартухом з рукавами, захисною маскою, головним убором, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, захисними чохлами робочої зони, збірними контейнерами та пакетами для відходів.

З екскрементами та блювотними масами пацієнтів слід поводитися обережно.

Слід застерегти вагітних від контакту з цитостатиками. З будь-якими пошкодженими або зламаними контейнерами слід поводитися так само, як із забрудненими відходами. Забруднені відходи слід спалювати в належним чином маркованих твердих контейнерах. Див. «Видалення» нижче.

У разі потраплення оксаліплатину концентрату для розчину для інфузій на шкіру, необхідно негайно та ретельно промити шкіру великою кількістю води.

#### 4. ПІДГОТОВКА ДО ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ

##### Особливі застереження при введенні

- НЕ використовувати матеріали для ін'єкцій або інфузій, що містять алюміній.
- НЕ вводити нерозведеним.
- Як розчинник можна використовувати лише 5% розчин глюкози для інфузій.
- НЕ розчиняти та не розводити для інфузії розчином натрію хлориду або розчинами, що містять хлорид.
- НЕ змішувати з іншими лікарськими засобами в одному пакеті чи пляшці та не вводити в одному інфузійному наборі одночасно.
- НЕ змішувати з лужними препаратами або лужними розчинами, зокрема 5-фторурацилом, препаратами фолінової кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину, або іншими препаратами, які є солями трометамолу. Лужні препарати або розчини негативно впливатимуть на стабільність оксаліплатину.

##### Інструкція для використання з фоліновою кислотою (FA) (як фолінат кальцію або фолінат натрію)

Оксаліплатин у дозі 85 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії в 250–500 мл 5 % (50 мл) розчину глюкози, вводять одночасно з внутрішньовенною інфузією фолінової кислоти в 5% (50 мл) розчині глюкози, яка триває протягом понад 2-6 годин, за допомогою Y-подібного з'єднувача, розміщеного безпосередньо перед місцем інфузії. Не слід змішувати обидва препарати в одному інфузійному пакеті. Фолінова кислота (ФК) не повинна містити трометамол як допоміжну речовину і повинна розводитися лише ізотонічним 5% (50 мл) розчином глюкози. Ніколи не використовувати для розведення лужні розчини, розчини хлориду натрію або розчини, що містять хлориди.

##### Інструкція із застосування з 5-фторурацилом (5 ФУ)

Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд завжди слід вводити перед фторопіримідинами, наприклад 5-фторурацилом (5 ФУ).

Після введення лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд промити внутрішньовенну трубку з подальшим введенням 5-фторурацилу (5 ФУ).

Додаткову інформацію про препарати, що застосовуються паралельно з Оксаліплатинум Аккорд, див. у відповідних характеристиках лікарських препаратів.

- ВИКОРИСТОВУВАТИ лише рекомендовані розчинники (див. нижче).

- Використовувати лише прозорі розчини, що не містять видимих часток.

#### 4.1. Приготування розчину для інфузій

Необхідну кількість відновленого розчину слід відібрати з флакона (флаконів), а потім розвести у 250 – 500 мл 5% розчину глюкози, щоб отримати концентрацію Оксаліплатинуму Аккорд не нижче 0,2 – 0,7 мг/мл. Діапазон концентрацій, для яких була продемонстрована фізико-хімічна стабільність Оксаліплатинуму Аккорд, становить від 0,2 до 2 мг/мл.

Його слід вводити лише у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Після розведення в 5% (50 мг/мл) розчині глюкози хімічна та фізична стабільність була продемонстрована при температурі від 2°C до 8°C. З мікробіологічної точки зору приготовлений інфузійний розчин слід використати негайно. Якщо розчин не буде використано негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до введення несе особа, яка вводить лікарський засіб. Термін придатності зазвичай не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8°C, за винятком випадків, коли розведення було проведено в контрольованих і валідованих стерильних умовах.

*Д. І. Головашина*

*Вез*<sub>10</sub>

Розчин слід візуально оглянути перед введенням. Слід використовувати лише прозорі розчини без видимих часток.

Цей препарат призначений лише для одноразового використання. Будь-яку невикористану частину приготовленого розчину слід утилізувати (див. «Утилізація залишків» нижче).

НІКОЛИ не використовувати розчини хлориду натрію або розчини, що містять хлориди, для приготування або розведення розчину.

Сумісність розчину оксаліплатину для інфузій з інфузійним набором протестовано за допомогою зразкового ПВХ-набору.

#### **4.2. Інфузійний розчин**

Пацієнт не потребує гідратації перед введенням лікарського засобу Оксаліплатинум Аккорд.

Оксаліплатин, розведений у 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози до концентрації не менше 0,2 мг/мл, необхідно вводити в периферичну вену або центральну вену протягом 2-6 годин. Якщо оксаліплатин вводять разом з 5-фторурацилом, інфузію оксаліплатину слід проводити перед введенням 5-фторурацилу.

#### **4.3. Утилізація залишків**

Залишки лікарського засобу, а також усі матеріали, використані для приготування, розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних процедур поводження з цитотоксичними агентами, що діють у лікарні, враховуючи місцеві вимоги щодо утилізації небезпечних відходів.

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною*

## Переклад

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

#### 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Оксаліплатинум Аккорд, 5 мг/мл концентрат для розчину для інфузій.

#### 2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Один мл концентрату для розчину для інфузій містить 5 мг оксаліплатину.

10 мл концентрату для розчину для інфузій містять 50 мг оксаліплатину.

20 мл концентрату для розчину для інфузій містять 100 мг оксаліплатину.

40 мл концентрату для розчину для інфузій містять 200 мг оксаліплатину.

Повний перелік допоміжних речовин див. у пункті 6.1.

#### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Концентрат для розчину для інфузій.

Прозорий безбарвний розчин без видимих часток, з рівнем рН від 3,5 до 6,5 та осмолярністю від 125 до 175 мОсм/л.

#### 4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

##### 4.1. Показання до застосування

Оксаліплатин у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) і фоліновою кислотою (ФК) показаний для:

- ад'ювантного лікування раку ободової кишки III стадії (стадія С за класифікацією Дюка) після повної резекції первинної пухлини
- лікування метастатичного раку прямої та ободової кишки.

##### 4.2. Дозування та спосіб застосування

###### Дозування

###### **ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ТІЛЬКИ ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ**

Рекомендована доза оксаліплатину при ад'ювантному лікуванні раку ободової кишки становить 85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно кожні два тижні протягом 12-ти циклів (6 місяців).

Рекомендована доза оксаліплатину для лікування метастатичного раку прямої та ободової кишки становить 85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно кожні два тижні до припинення прогресування захворювання або до появи ознак неприйнятної рівня токсичності.

Дозу слід коригувати відповідно до індивідуальної переносимості пацієнта (див. розділ 4.4.).

**Оксаліплатин завжди слід вводити перед фторопіримідинами, наприклад 5-фторурацилом.**

Оксаліплатин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 2 до 6 годин. Розчин для внутрішньовенних інфузій розводять у 250 – 500 мл 5 % (50 мг/мл) розчину глюкози до отримання концентрації від 0,2 до 0,7 мг/мл; концентрація 0,7 мг/мл є найвищою

*Dr. I. Polozhanska*

*leg* 1

концентрацією в клінічній практиці при дозі оксаліплатину  $85 \text{ мг/м}^2$  площі поверхні тіла.

Оксаліплатин в основному використовується в комбінації з безперервною інфузією 5-фторурацилу. Одночасне введення лікарського засобу з 5-фторурацилом у двотижневому режимі дозування застосовують як у вигляді болюсного введення, так і безперервної внутрішньовенної інфузії.

#### Особливі групи пацієнтів

- Порушення функції нирок:

Оксаліплатин не слід призначати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю. (див. розділ 4.4. і 5.2.).

Для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного або легкого ступеня рекомендована доза оксаліплатину становить  $85 \text{ мг/м}^2$  (див. розділи 4.4 та 5.2).

- Порушення функції печінки:

У дослідженні I фази за участю пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки було встановлено, що тяжкість і частота гепатобіліарних розладів пов'язані з прогресуванням захворювання та ступенем погіршення показників функції печінки на початку лікування. Під час клінічних досліджень у пацієнтів з відхиленнями показників функції печінки дозу лікарського засобу не змінювали

- Пацієнти похилого віку:

У пацієнтів старше 65 років, які отримували оксаліплатин як монотерапію, так і в комбінації з 5-фторурацилом, не спостерігалось підвищеної частоти виникнення тяжкої токсичності. Це означає, що для пацієнтів похилого віку не потрібна спеціальна корекція дози.

Діти. Відповідних показань для застосування оксаліплатину дітям немає. Ефективність монотерапії оксаліплатином у дітей із солідними пухлинами не встановлена (див. розділ 5.1).

#### Спосіб застосування

Оксаліплатин застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Немає необхідності у гіпергідратації пацієнта перед введенням оксаліплатину.

Оксаліплатин, розведений у 250 – 500 мл 5 % розчину глюкози (50 мг/мл) до концентрації не менше 0,2 мг/мл, слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2 – 6 годин у центральну або периферичну вену. Інфузію оксаліплатину слід завжди проводити перед введенням 5-фторурацилу.

При виникненні екстравазації введення препарату слід негайно припинити.

#### **Інструкція із застосування:**

Лікарський засіб Оксаліплатинум Аккорд перед використанням необхідно розчинити та додатково розвести. Для розчинення та подальшого розведення ліофілізованого лікарського засобу використовується лише 5 % (50 мг/мл) розчин глюкози (див. розділ 6.6).

#### **4.3. Протипоказання**

Оксаліплатин протипоказаний:

- у пацієнтів з підвищеною чутливістю до оксаліплатину або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.
- у період годування груддю
- у пацієнтів, у яких перед першим циклом лікування розвинулися симптоми пригнічення кісткового мозку; кількість нейтрофілів становить  $<2 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $<100 \times 10^9/\text{л}$
- у пацієнтів з периферичною сенсорною нейропатією з функціональними порушеннями

*Л. П. Голонська*

*Берг*

- перед першим циклом лікування
- у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).

#### 4.4. Особливі застереження та заходи безпеки при застосуванні

Оксаліплатин слід застосовувати лише в спеціалізованих онкологічних відділеннях і вводити під наглядом досвідченого лікаря-онколога.

##### Порушення функції нирок

За пацієнтами з легким та помірним ступенем порушенням функції нирок слід ретельно спостерігати щодо побічних реакцій, а дозу слід коригувати відповідно до ознак токсичності (див. розділ 5.2).

##### Реакції гіперчутливості

Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами з алергічними реакціями на сполуки платини в анамнезі. Якщо після введення оксаліплатину виникають симптоми, подібні до анафілаксії, слід негайно припинити інфузію та розпочати відповідне симптоматичне лікування. Повторне призначення оксаліплатину таким пацієнтам протипоказано. Реакції перехресної чутливості, включаючи летальні випадки, були зареєстровані для всіх сполук платини.

У разі екстравазації розчину оксаліплатину інфузію слід негайно припинити та розпочати звичайне місцеве симптоматичне лікування.

##### Неврологічні симптоми

Слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо нейротоксичності оксаліплатину. Це особливо стосується пацієнтів, які отримують супутнє лікування іншими лікарськими засобами зі специфічною токсичністю для нервової системи. Неврологічний огляд слід завжди проводити перед прийомом наступної дози та періодично після цього.

Пацієнтам, у яких під час або через кілька годин після 2-годинної інфузії виникає гостра фаринголарингеальна дизестезія (див. розділ 4.8.), необхідно вводити наступну дозу оксаліплатину у вигляді інфузії не раніше ніж через 6 годин.

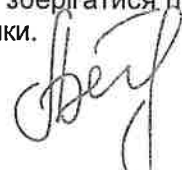
##### Периферична нейропатія

При появі симптомів з боку нервової системи (парестезії, порушення чутливості) дозу оксаліплатину необхідно відкоригувати відповідно до тривалості та тяжкості цих симптомів:

- Якщо симптоми зберігаються більше семи днів і викликають занепокоєння, наступну дозу оксаліплатину слід зменшити з 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (в лікуванні метастатичного раку прямої та ободової кишки) або ввести дозу 75 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (у ад'ювантному лікуванні раку ободової кишки).
- Якщо парестезія без функціональних порушень зберігається протягом наступного циклу лікування, наступну дозу оксаліплатину слід зменшити з 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (у лікуванні метастатичного раку прямої та ободової кишки) або ввести дозу 75 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (у ад'ювантному лікуванні раку ободової кишки).
- Якщо парестезія з функціональним порушенням зберігається протягом наступного циклу лікування, застосування оксаліплатину слід припинити.
- Якщо ці симптоми зникають після припинення лікування оксаліплатином, можна розглянути можливість повторного введення лікарського засобу.

Пацієнтів слід поінформувати про те, що після припинення лікування у них можуть спостерігатися стійкі симптоми периферичної сенсорної нейропатії. Місцеві помірні парестезії або парестезії, які можуть впливати на функціональну функцію, можуть зберігатися протягом трьох років після припинення ад'ювантного лікування раку ободової кишки.

*Д. І. Голомозенко*





### Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (RLPS)

Повідомлялося про випадки синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії (англ. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RLPS), також відомого як синдром задньої оборотної енцефалопатії (англ. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES), у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у комбінованій хіміотерапії. RLPS є рідкісним, оборотним неврологічним станом, що швидко розвивається, і може проявлятися судомами, гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими зоровими та неврологічними порушеннями (див. розділ 4.8). Діагноз повинен бути підтверджений візуалізацією головного мозку з показаннями до магнітно-резонансної томографії (МРТ).

### Нудота, блювання, діарея, зневоднення та гематологічні зміни

Шлунково-кишкова токсичність, що проявляється нудотою та блюванням, потребує профілактичного та/або терапевтичного застосування протиблювотних засобів (див розділ 4.8).

Сильна діарея або блювання, особливо при застосуванні оксаліплатину в комбінації з 5-фторурацилом, може призвести до дегідратації, паралітичної кишкової непрохідності, іншої кишкової непрохідності, гіпокаліємії, метаболічного ацидозу та порушення функції нирок.

При лікуванні оксаліплатином повідомлялося про випадки кишкової ішемії, у тому числі з летальним наслідком. У разі виникнення кишкової ішемії прийом оксаліплатину слід припинити та призначити відповідне лікування (див. розділ 4.8.).

Якщо виникають ознаки гематологічної токсичності (кількість нейтрофілів  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  або кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ), слід відкласти наступний цикл лікування, поки гематологічні параметри не повернуться до прийняттого рівня. Перед початком лікування та перед кожним наступним курсом лікування слід проводити загальний диференціальний аналіз крові. Мієлосупресія може бути посилена у пацієнтів, які отримують хіміотерапію. Пацієнти з тяжкою хронічною мієлосупресією мають високий ризик інфекційних ускладнень. У пацієнтів, які отримували оксаліплатин, повідомлялося про випадки сепсису, нейтропенічного сепсису та септичного шоку, включаючи летальні випадки (див. розділ 4.8.). У разі виникнення будь-якої з цих подій прийом оксаліплатину слід припинити.

Пацієнтів слід поінформувати про ризик виникнення діареї і/або блювоти, мукозиту та/або стоматиту та нейтропенії після застосування оксаліплатину в комбінації з 5-фторурацилом, щоб вони могли негайно звернутися до лікуючого лікаря для призначення відповідного лікування.

У разі появи мукозиту та/або стоматиту з нейтропенією або без неї наступний цикл лікування слід відкласти, доки мукозит та/або стоматит частково не зникнуть до 1 ступеня або нижче та/або поки кількість нейтрофілів не стане  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ .

При одночасному застосуванні оксаліплатину з 5-фторурацилом (з фоліновою кислотою або без неї) слід відкоригувати дозу залежно від появи токсичності 5-фторурацилу.

У разі діареї 4 ступеня, нейтропенії 3-4 ступеня (кількість нейтрофілів  $< 1 \times 10^9/\text{л}$ ), фебрильної нейтропенії (гарячка невідомого походження без клінічно чи мікробіологічно підтвердженої інфекції з абсолютним числом нейтрофілів  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , температурою  $> 38,3^\circ\text{C}$  або температурою  $> 38^\circ\text{C}$  протягом більше однієї години), або тромбоцитопенії 3-4 ступеня (кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ), дозу оксаліплатину слід зменшити з 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (у лікуванні метастатичного раку прямої та ободової кишки) або використовувати дозу 75 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (у ад'ювантному лікуванні раку ободової кишки), слід додатково зменшити дозу 5-фторурацилу.

### Вплив на дихальну систему

У разі виникнення респіраторних симптомів нез'ясованого характеру, таких як непродуктивний

*Д. І. Толоческія*

*Бей*

кашель, задишка, хрипи або рентгенологічні легеневі інфільтрати, слід припинити застосування оксаліплатину, доки подальше обстеження легень не виключить наявність інтерстиціального захворювання або легеневого фіброзу (див. розділ 4.8).

#### Захворювання крові

Гемолітико-уремічний синдром (англ. hemolytic-uremic syndrome – HUS) є небезпечною для життя побічною реакцією (частота невідома). При перших ознаках мікроангіопатичної гемолітичної анемії, таких як швидке зниження рівня гемоглобіну з тромбоцитопенією, підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові та підвищення рівня азоту сечовини крові або ЛДГ, застосування оксаліплатину слід припинити. Ниркова недостатність може бути незворотною і може знадобитися припинення лікування та діаліз.

Під час лікування оксаліплатином повідомлялося про випадки дисемінованого внутрішньосудинного згортання (англ. Disseminated Intravascular Coagulation, DIC), у тому числі летальні. У разі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові слід припинити прийом оксаліплатину та призначити відповідне лікування (див. розділ 4.8).

#### Подовження інтервалу QT

Подовження інтервалу QT може підвищити ризик шлуночкових аритмій, включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію (*Torsade de Pointes*), яка може бути летальною (див. розділ 4.8). Слід ретельно та регулярно контролювати інтервал QT до та після застосування оксаліплатину. Слід бути обережними пацієнтам із подовженням інтервалу QT в анамнезі або пацієнтам із схильністю до подовження інтервалу QT, а також пацієнтам із електrolітним дисбалансом, таким як гіпокаліємія, гіпокальціємія або гіпомангіємія. У разі подовження інтервалу QT лікування оксаліплатином слід припинити (див. розділи 4.5 та 4.8).

#### Рабдоміоліз

Під час лікування оксаліплатином повідомлялося про випадки рабдоміолізу, у тому числі летальні. У разі появи м'язового болю та набряку, що супроводжується слабкістю, гарячкою або темною сечею, лікування оксаліплатином слід припинити. У разі підтвердження рабдоміолізу необхідно розпочати відповідне лікування. Рекомендується з обережністю застосовувати оксаліплатин одночасно з лікарськими засобами, що спричиняють рабдоміоліз (див. розділи 4.5 та 4.8).

#### Виразка шлунково-кишкового тракту/кровотеча та перфорація виразки шлунково-кишкового тракту

Лікування оксаліплатином може спричинити виразки шлунково-кишкового тракту та потенційні ускладнення, наприклад виразкову кровотечу та перфорацію, які можуть бути летальними. У разі виразки шлунково-кишкового тракту прийом оксаліплатину слід припинити та призначити відповідне лікування (див. розділ 4.8).

#### Вплив на печінку

У разі аномальних показників функції печінки або портальної гіпертензії, яка явно не опосередкована метастазами в печінці, слід розглянути дуже рідкісні захворювання судин печінки, спричинені прийомом лікарського засобу.

#### Імуносупресивна дія/Підвищена сприйнятливість до інфекцій

Введення живих або живих ослаблених вакцин пацієнтам з ослабленим імунітетом хіміотерапевтичними засобами може призвести до серйозних або смертельних інфекцій. Пацієнтам, які отримують оксаліплатин, слід уникати вакцинації живою вакциною. Можна вводити убиті або інактивовані вакцини; однак відповідь на такі вакцини може бути знижена.

#### Вагітність

Щодо застосування вагітним жінкам див. розділ 4.6.

#### Фертильність

У доклінічних дослідженнях оксаліплатину спостерігалися генотоксичні реакції. Тому рекомендовано, щоб чоловіки, які отримують лікування оксаліплатином, не планували мати дітей під час лікування та протягом 6 місяців після його закінчення. Їм слід також розглянути

*D. J. Tolomeo*

*Beuf*

питання про консультацію щодо зберігання сперми перед лікуванням, оскільки оксаліплатин може незворотно вплинути на фертильність.

Жінки не повинні вагітніти під час лікування оксаліплатином і повинні використовувати ефективні засоби контрацепції (див. розділ 4.6.).

При внутрішньоочеревинному введенні оксаліплатину (шлях введення не за призначенням) може виникнути кровотеча в черевну порожнину.

#### **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

У пацієнтів, які отримували разову дозу оксаліплатину 85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла безпосередньо перед введенням 5-фторурацилу, не спостерігалось змін у впливі 5-фторурацилу.

У дослідженнях *in vitro* не спостерігалось значного витіснення оксаліплатину зі зв'язування з білками плазми після введення таких продуктів: еритроміцин, саліцилати, гранісетрон, паклітаксел і вальпроат натрію.

Рекомендується з обережністю застосовувати оксаліплатин одночасно з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT. При одночасному застосуванні з такими лікарськими засобами слід ретельно контролювати інтервал QT (див. розділ 4.4). Рекомендується з обережністю застосовувати оксаліплатин одночасно з іншими лікарськими засобами, які, як відомо, спричиняють рабдоміоліз (див. розділ 4.4).

Пацієнтам, які отримують оксаліплатин, слід уникати вакцинації живими або живими ослабленими вакцинами (див. розділ 4.4).

#### **4.6. Вплив на фертильність, вагітність і лактацію**

##### **Вагітність**

Даних про безпеку застосування препарату вагітним жінкам немає. У дослідженнях на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність. Оксаліплатин не рекомендується застосовувати під час вагітності та жінкам дітородного віку, які не використовують контрацепцію. Лікування оксаліплатином можна розглянути після того, як пацієнтка буде проінформована про ризики для плода, пов'язані з терапією, і за згодою пацієнтки. Пацієнти повинні використовувати адекватні засоби контрацепції під час лікування та протягом 4-х місяців після закінчення лікування.

##### **Годування груддю**

Виділення оксаліплатину в грудне молоко не вивчалось. Під час застосування оксаліплатину годування груддю протипоказано.

##### **Фертильність**

Оксаліплатин може впливати на фертильність (див. розділ 4.4.).

У зв'язку з генотоксичним потенціалом оксаліплатину необхідно використовувати відповідні засоби контрацепції як під час лікування, так і протягом 4-х місяців після припинення лікування для жінок і 6-ти місяців для чоловіків.

#### **4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами**

Досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилося. Однак під час лікування оксаліплатином існує підвищений ризик запаморочення, нудоти та блювання, а також інших неврологічних симптомів, які впливають на ходу та рівновагу та можуть призвести до легкого або помірного впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами.

*Д. І. Положенська*

*Без*

Порушення зору, зокрема тимчасова втрата зору (зворотна після припинення лікування), може вплинути на здатність пацієнтів керувати автомобілем або працювати з механізмами. Тому пацієнтів слід попередити про можливий вплив цих побічних реакцій на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

#### 4.8 Побічні реакції

##### Підсумок профілю безпеки

Найпоширенішими побічними реакціями при застосуванні оксаліплатину в комбінації з 5-фторурацилом і фоліновою кислотою (5-ФУ/ФК) були шлунково-кишкові розлади (діарея, нудота, блювання та мукозит), порушення крові та кровотворення (нейтропенія, тромбоцитопенія) та нервової системи (гостра периферична сенсорна нейропатія, що погіршується при прийомі повторних доз лікарського засобу). Загалом ці побічні реакції були більш частими та тяжкими, коли оксаліплатин застосовували у комбінації з 5-ФУ/ФК, ніж коли 5-ФУ/ФК застосовували у монотерапії.

##### Табличний перелік побічних реакцій

Дані про частоту побічних реакцій, наведені в таблиці нижче, отримані в результаті клінічних досліджень за участю пацієнтів з метастатичним раком прямої та ободової кишки та пацієнтів з ад'ювантним лікуванням раку ободової кишки (включаючи 416 пацієнтів та 1108 пацієнтів, відповідно у групах, що отримували оксаліплатин + 5-ФУ/ФА), та зі звітів, зібраних після випуску лікарського засобу на ринок.

Частота побічних реакцій, наведених у таблиці, визначається за таким принципом: дуже часто (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100), рідко (>1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними).

Детальні дані представлені нижче в таблиці.

Класифікація систем і органів MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
<b>Діагностичні дослідження</b>	- підвищення активності печінкових ферментів - підвищення активності лужної фосфатази в крові - підвищення концентрації білірубину в крові - підвищення активності лактатдегідрогенази в крові - збільшення маси тіла (у ад'ювантному лікуванні раку ободової кишки)	- підвищення концентрації креатиніну в крові - зменшення маси тіла (у лікуванні метастатичного раку прямої та ободової кишки)				
<b>Порушення кровоносної та лімфатичної системи*</b>	- анемія - нейтропенія - тромбоцитопенія - лейкопенія - лімфопенія	- лихоманка нейтропенічна+		- імуоалергічна тромбоцитопенія - гемолітична анемія - дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (англ. Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)), включаючи летальні випадки (див. розділ 4.4)		- гемолітико-уремічний синдром - аутоімунна панцитопенія - панцитопенія - вторинний лейкоз
<b>Порушення нервової системи*</b>	- периферична сенсорна нейропатія - сенсорні порушення - порушення смаку	- запаморочення - моторний неврит - менінгеальна реакція		- периферична сенсорна нейропатія - сенсорні порушення - порушення смаку - головний біль - синдром задньої		- судоми

*Д. І. Толожковська*

*Фей*

	- головний біль			оборотної енцефалопатії (RLPS або PRES)** (див. розділ 4.4)		
Порушення зору		- кон'юнктивіт - розлади зору		- тимчасове погіршення гостроти зору - розлади зорового поля - запалення зорового нерву		
Запалення внутрішнього вуха			- ототоксичність	- глухота		
Респіраторні, торакальні та середостінні розлади	- задишка - кашель - носова кровотеча	- гикавка - легенева емболія		- інтерстиціальне захворювання легень - легеневий фіброз**		- ларингоспазм - пневмонія та бронхопневмонія, в тому числі летальні випадки
Порушення шлунково-кишкового тракту*	- нудота - діарея - блювання - стоматит/мукозит - біль у животі - закріп	- ректальний крововилив - розлад травлення гастроєзофагеальний рефлюкс	- непрохідність кишечника	- коліт, включаючи діарею, спричинену Clostridium difficile - запалення підшлункової залози		- ішемія кишечника, включаючи летальні випадки (див. розділ 4.4) - виразки шлунково-кишкового тракту та перфорація, які можуть бути летальними (див. розділ 4.4) - езофагіт
Розлади печінки та жовчовивідних шляхів					- синдром синусової обструкції, також відомий як печінкова венооклюзійна хвороба або патологічні симптоми, пов'язані з цим типом дисфункції, в тому числі регенеративна вузлова гіперплазія та перисинусоїдальний фіброз. - портальна гіпертензія та/або підвищення трансаміназ у крові	- вогнищеве вузлове зростання
Розлади нирок і сечовивідних шляхів		- болісне, ускладнене сечовиділення - порушення частоти сечовиділення - гематурія			- гостра тубулоінтерстиціальна нефропатія, - гостра недостатність нирок.	
Розлади шкіри та підшкірної тканини	- захворювання шкіри - облісіння	- лущення шкіри (тобто долонно-підшовний синдром) - висип з почервонінням - висипання - надмірна пітливість - зміни нігтів				- алергічний васкуліт
Порушення опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток	- біль у спині	- біль у суглобах - біль у кістках				- рабдоміоліз, включаючи летальні випадки (див. розділ 4.4)
Розлади обміну речовин і харчування	- анорексія - гіперглікемія - гіпокаліємія	- зневоднення - гіпокальціємія	- метаболічний ацидоз			

*Dr. T. Galanovska*

*Bez*

Інфекції та інвазії*	- інфекція	- риніт - запалення верхніх дихальних шляхів - сепсис з нейтропенією	- сепсис		- септичний шок, включно летальні випадки	
Порушення функції серця						Подовження інтервалу QT, що може спричинити шлуночкову аритмію, включаючи <i>Torsade de Pointes</i> , яка може бути летальною (див. розділ 4.4) - гострий коронарний синдром, включаючи інфаркт міокарда, спазм коронарної артерії та стенокардію у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у комбінації з 5-ФУ або бевацизумабом.
Судинні розлади		- крововилив - раптове почервоніння обличчя - тромбоз глибоких вен - гіпертонія				- ішемічне або геморагічне порушення мозкового кровообігу
Загальні розлади та стани у місці введення	- втома - лихоманка+++ - слабкість - біль - реакція у місці ін'єкції ++++					
Розлади імунної системи	- алергія/алергічні реакції++					
Психічні розлади		- депресія - безсоння	- нервовість			
Травми, отруєння та ускладнення після процедур		- втомлюваність				

\*Дивіться детальний опис нижче

Див. розділ 4.4 «Особливі попередження та застереження щодо застосування»

+ Поширений нейтропенічний сепсис, включаючи летальні випадки

++ Дуже поширені алергії/алергічні реакції, що виникають переважно під час інфузії, іноді з летальним наслідком.

Поширені алергічні реакції, такі як шкірний висип (особливо кропив'янка), кон'юнктивіт, риніт. Поширені анафілактичні або анафілактоїдні реакції, включаючи бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, гіпотензію, біль у грудях та анафілактичний шок. Також повідомлялося про реакції відстроченої гіперчутливості, які виникали через години або навіть дні після закінчення інфузії.

+++ Дуже часто лихоманка, озноб (тремтіння) через інфекцію (з нейтропенією або без неї) або, можливо, через імунний механізм.

++++ Повідомлялося про реакції у місці застосування, включаючи місцевий біль, почервоніння, набряк і тромбоз. Екстравазація також може призвести до локалізованого болю та запалення, які можуть бути серйозними та призвести до ускладнень, включаючи некроз, особливо після інфузії оксаліплатину в периферичну вену (див. розділ 4.4).

*Dr. I. Golovetsko*

*Beif*

Опис окремих побічних реакцій

**Токсичний вплив на кров і кровотворну систему:**

**Частота настання (% пацієнтів) за ступенем тяжкості**

Оксаліплатин/5 ФУ/ФК 85 мг/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні два тижні	Лікування метастатичного раку прямої та ободової кишки			Ад'ювантне лікування раку ободової кишки		
	Усі стадії	Стадія 3	Стадія 4	Усі стадії	Стадія 3	Стадія 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
Нейтропенічна лихоманка	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

**Інфекції та паразитарні інвазії**

**Частота настання (% пацієнтів)**

Оксаліплатин/5 ФУ/ФК 85 мг/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні два тижні	Хвороба з метастазами	Ад'ювантне лікування
	Усі стадії	Усі стадії
Сепсис (включаючи сепсис і нейтропенічний сепсис)	1,5	1,7

**Розлади системи крові та лімфатичної системи**

**Частота настання (% пацієнтів) за ступенем тяжкості**

Оксаліплатин/5 ФУ/ФК 85 мг/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні два тижні	Лікування метастатичного раку прямої та ободової кишки			Ад'ювантне лікування раку ободової кишки		
	Усі стадії	Стадія 3	Стадія 4	Усі стадії	Стадія 3	Стадія 4
Алергічні реакції/алергія	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

**Нервова система:**

Токсичний вплив оксаліплатину на нервову систему є дозолімітуючим для цього лікарського засобу. Токсичний вплив оксаліплатину на нервову систему включає периферичну сенсорну нейропатію, яка характеризується дизестезією та/або парестезією кінцівок із м'язовими спазмами або без них, часто викликаними холодом. Перераховані вище симптоми виникають не більше ніж у 95% пацієнтів, які пройшли курс лікування. Тривалість цих симптомів, які зазвичай зникають між курсами лікування, збільшується із збільшенням кількості циклів лікування.

Поява болю та/або функціональних розладів залежно від тривалості цих симптомів вказують на необхідність зміни дози лікарського засобу або навіть припинення лікування (див. розділ 4.4).

Функціональні розлади включають труднощі у виконанні точних рухів і є можливим наслідком сенсорних порушень. Ризик стійких симптомів після кумулятивної дози 850 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (10 циклів лікування) становить приблизно 10 % і після введення кумулятивної дози 1020 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (12 циклів лікування) становить 20%.

*Д. І. Палочевська*

*Без*

У більшості випадків неврологічні ознаки та симптоми покращуються після припинення лікування. Через шість місяців після закінчення лікування 87% пацієнтів, які отримували ад'ювантне лікування раку ободової кишки, не мали симптомів або мали легкий ступінь симптомів. Навіть протягом трьох років після припинення лікування приблизно у 3% пацієнтів спостерігалася стійка місцева парестезія помірної інтенсивності (2,3%) або парестезія, яка може заважати повсякденній діяльності (0,5%).

Повідомлялося про випадки настання гострих симптомів дизестезії (див. розділ 5.3). Вони з'являються протягом декількох годин після прийому лікарського засобу і часто виникають під час впливу на пацієнта холоду. Зазвичай вони мають форму транзиторних парестезій, сенсорних розладів і гіпестезії. Синдром гострої фарингеальної та ларингеальної дизестезії виникав у 1 – 2 % пацієнтів і характеризувався суб'єктивним відчуттям дисфагії або задишки без об'єктивних ознак респіраторного дистресу (ціаноз або гіпоксія), ларингоспазму або бронхоспазму (свистяче дихання або хрипи). Незважаючи на те, що в цих випадках пацієнтів лікували антигістамінними препаратами та бронхолітиками, симптоми були швидко оборотними навіть без цього виду лікування. Подовження періоду інфузії зменшує частоту виникнення цих симптомів (див. розділ 4.4). Іноді спостерігалися інші симптоми, включаючи спазми щелепи, спазми м'язів – мимовільні скорочення м'язів, посмикування м'язів, порушення координації та ходи, незграбність, порушення рівноваги, скутість, біль і дискомфорт у горлі та грудях. Крім того, розлади черепних нервів можуть виникати в поєднанні з розладами, описаними вище, або окремо такі розлади, як птоз, диплопія, втрата голосу, дисфонія, захриплість, іноді описувана як параліч голосових зв'язок, ненормальне відчуття язика або дизартрія, іноді описується як афазія, невралгія трійчастого нерву, біль в обличчі, біль в очах, зниження гостроти зору, порушення поля зору.

Під час лікування оксаліплатином також повідомлялося про інші неврологічні симптоми, такі як дизартрія, відсутність глибокого сухожилкового рефлексу та симптом Лермітта. Повідомлялося про окремі випадки неврити зорового нерву.

#### **Токсичний вплив на травний тракт:**

**Частота настання (% пацієнтів) за ступенем тяжкості**

Оксаліплатин/5 ФУ/ФК 85 мг/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні два тижні	Лікування метастатичного раку прямої та ободової кишки			Ад'ювантне лікування раку ободової кишки		
	Усі стадії	Стадія 3	Стадія 4	Усі стадії	Стадія 3	Стадія 4
Нудота	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Діарея	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Блювання	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Мукозит/стоматит	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Показано профілактичне та/або терапевтичне застосування сильнодіючих протиблювотних засобів.

Сильна діарея або блювання, особливо коли оксаліплатин застосовують у комбінації з 5-фторурацилом, можуть призвести до дегідратації, паралітичної кишкової непрохідності, іншої кишкової непрохідності, гіпокаліємії, метаболічного ацидозу та порушення функції нирок (див. розділ 4.4).

#### **Повідомлення про підозрювані побічні реакції**

Після випуску продукту на ринок дуже важливим є повідомлення про підозрювані побічні реакції. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик від використання лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідальному суб'єкту або безпосередньо у Відділ моніторингу підозрюваних

*Д. І. Головатський*

*Фей*



побічних реакцій на лікарські препарати Управління реєстрації лікарських препаратів, виробів медичного призначення і біоцидних препаратів.

(Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa)

Тел.: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Інтернет-сторінка: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції також можна повідомити відповідальному суб'єкту.

#### 4.9 Передозування

Відомого антидоту до оксаліплатину немає. У разі передозування можна очікувати посилення побічних ефектів. Необхідно розпочати регулярний моніторинг гематологічних параметрів та застосувати симптоматичне лікування.

### 5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

#### 5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: інші протипухлинні засоби, похідні платини, код АТС: L01XA03

Механізм дії

Оксаліплатин – протипухлинний препарат, що належить до нового класу препаратів, похідних платини, в яких атом платини утворює комплекс з 1,2-діаміноциклогексаном і оксалатною групою.

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

Оксаліплатин виявляє широкий спектр цитотоксичної активності в умовах *in vitro* та протипухлинної активності в умовах *in vivo* в різних модельних системах пухлин, включаючи моделі колоректального раку у людини. Оксаліплатин також виявляє активність як в умовах *in vitro*, так і *in vivo* в різних стійких до цисплатину моделях.

У поєднанні з 5-фторурацилом оксаліплатин виявляє синергічний цитотоксичний ефект як в умовах *in vitro*, так і *in vivo*.

Дослідження механізму дії оксаліплатину, хоча він і не повністю з'ясований, показали, що гідратовані похідні, які утворюються в результаті біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК. Це призводить до внутрішньо- та міжланцюгових перехресних зв'язків, які переривають синтез ДНК, що призводить до цитотоксичної та протипухлинної дії.

Клінічна ефективність і безпека застосування

Ефективність оксаліплатину оцінювали в трьох клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з метастатичним раком прямої та ободової кишки із застосуванням оксаліплатину (85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні два тижні) у комбінації з 5-фторурацилом і фоліновою кислотою.

- У фазі III порівняльного дослідження за номером EFC2962 оксаліплатин використовувався як лікарський засіб першої лінії. 420 пацієнтів у цьому дослідженні були рандомізовані на дві групи: перша отримувала 5-фторурацил і фолінову кислоту (LV5FU2, n=210), а друга отримувала оксаліплатин у комбінації з 5-фторурацилом і фоліновою кислотою (FOLFOX4, n=210).

- У фазі III іншого дослідження за номером EFC4584 оксаліплатин вводили пацієнтам, у яких попереднє лікування іринотеканом (CPT-11) у комбінації з 5-фторурацилом і фоліновою кислотою було неефективним. 821 пацієнт був рандомізований у три групи лікування: пацієнти, які отримували 5-фторурацил і фолінову кислоту (LV5FU2, n=275), оксаліплатин у монотерапії

*Д. І. Голошевська*

*Без*

або оксаліплатин у комбінації з 5-фторурацилом і фоліною кислотою (FOLFOX4, n=271).

- У фазі II дослідження без контрольної групи за номером EFC2964 брали участь пацієнти, у яких не було відповіді на лікування 5-фторурацилом і фоліною кислотою. Потім ці пацієнти отримували лікування оксаліплатином у комбінації з 5-фторурацилом і фоліною кислотою (FOLFOX4, n=57).

Два рандомізованих клінічних дослідження: EFC2962 (за участю пацієнтів, які раніше не отримували протипухлинні лікарські засоби) та EFC4584 (за участю пацієнтів, які вже отримували лікування), продемонстрували значно вищу частоту відповіді та подовжену виживаність без прогресування та подовжений час до настання прогресування в групі, яка отримувала оксаліплатин у комбінації з 5-фторурацилом і фоліною кислотою, порівняно з групою, яка отримувала лише 5-фторурацил і фолінову кислоту. У дослідженні EFC 4584 за участю пацієнтів, у яких не було відповіді на попередню протипухлинну терапію, не виявлено суттєвої різниці в медіані загальної виживаності між групою комбінації оксаліплатину та групою 5-фторурацилу та фолінової кислоти.

#### Показники відповіді після застосування FOLFOX4 порівняно з LV5FU2

Показник відповіді % (95% довірчий інтервал) Незалежна радіологічна оцінка, аналіз популяції згідно з метою лікування (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Оксаліплатин у монотерапії
Лікування першої лінії EFC2962 Оцінка відповідей кожні 8 тижнів	22 (16-27)	49 (42-56)	Не стосується
Значення p = 0,0001			
Раніше проліковані пацієнти EFC4584 (стійкі до СРТ-11 + 5ФУ/ФК) Оцінка відповідей кожні 6 тижнів	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Значення p < 0,0001			
Раніше проліковані пацієнти EFC2964 (стійкі до 5-ФУ/ФК) Оцінка відповідей кожні 12 тижнів	Не стосується	23 (13-36)	Не стосується

#### Медіана виживаності без прогресування (англ. Progression Free Survival, PFS)/ медіана часу до настання прогресування (англ. Time to Progression, TTP) після застосування схеми FOLFOX4 порівняно з LV5FU2

Медіана PFS/TTP, Місяці (95% довірчий інтервал) Незалежна радіологічна оцінка, аналіз популяції згідно з метою лікування (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Оксаліплатин у монотерапії
Лікування першої лінії EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	Не стосується
Значення p (log-rank) = 0,0003			
Раніше проліковані пацієнти EFC4584 (TTP) (стійкі до СРТ-11 + 5ФУ/ФК)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Значення p (log-rank) < 0,0001			
Раніше проліковані пацієнти EFC2964 (стійкі до 5-ФУ/ФК)	Не стосується	5,1 (3,1-5,7)	Не стосується

*Д. І. Коломєска*

*Без*

**Медіана загальної виживаності (англ. Overall Survival, OS) після застосування FOLFOX4 порівняно з LV5FU2**

Медіана OS, Місяці (95% довірчий інтервал) Аналіз у популяції ІТТ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксаліплатин у монотерапії
Лікування першої лінії	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Не стосується
	Значення p (log-rank) = 0,12		
Раніше проліковані пацієнти EFC4584 (стійкі до СРТ-11 + 5ФУ/ФК)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Значення p (log-rank) = 0,09		
Раніше проліковані пацієнти EFC2964 (стійкі до 5-ФУ/ФК)	Не стосується	10,8 (9,3-12,8)	Не стосується

Серед пацієнтів, які раніше отримували іншу протипухлинну терапію (EFC4584) і мали симптоми на початку лікування, встановлено значно більший відсоток пацієнтів, у яких зафіксоване покращення після застосування оксаліплатину в комбінації з 5-фторурацилом і фоліною кислотою, порівняно з пацієнтами, які отримували лише 5-фторурацил і фолінову кислоту (27,7% порівняно з 14,6% p=0,0033).

Серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування, не було встановлено статистично значущої різниці між двома групами лікування щодо критеріїв якості життя. Проте показники якості життя були загалом кращими щодо загального стану здоров'я та болю в контрольній групі та гіршими щодо нудоти та блювоти в групі оксаліплатину. У фазі III порівняльного дослідження під назвою MOSAIC (EFC3313) брали участь пацієнти, які отримували ад'ювантну терапію раку ободової кишки. У цьому дослідженні було рандомізовано 2246 пацієнтів після повної резекції пухлини первинного раку ободової кишки (899 пацієнтів з раком II стадії (Duke B2) і 1347 пацієнтів з III стадією (Duke C)), які отримували 5-фторурацил та фолінову кислоту (LV5FU2, n = 1123, B2/C = 448/675) або оксаліплатин у комбінації з 5-фторурацилом і фоліною кислотою (FOLFOX 4, n = 1123, B2/C = 451/672).

**EFC 3313 Трирічна виживаність без симптомів захворювання (аналіз у популяції ІТТ)\* у загальній популяції.**

Група, яка отримує лікування	LV5FU2	FOLFOX4
Трирічна виживаність без симптомів захворювання (95% довірчий інтервал)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Коефіцієнт ризику (95% довірчий інтервал)	0,76 (0,64-0,89)	
Використовується тест log rank, стратифікований аналіз (стратифікація)	p=0,0008	

\* після медіани періоду спостереження 44,2 місяця (за всіма пацієнтами спостерігали щонайменше 3 роки)

Дослідження показало загальну значну перевагу в 3-річній виживаності без симптомів захворювання під час застосування оксаліплатину в комбінації з 5-фторурацилом і фоліною кислотою (FOLFOX4) порівняно із застосуванням 5-фторурацилу і фолінової кислоти (LV5FU2).

EFC 3313 3-річна виживаність без симптомів захворювання (аналіз у популяції ІТТ)\* залежно від стадії поширення.

*Д. І. Головатий*

*Берг*

Стадія поширення	Стадія II (Duke B2)		Стадія III (Duke C)	
	Група, яка отримує лікування	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2
Відсоток 3-річної виживаності без симптомів захворювання (95% довірчий інтервал)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Коефіцієнт ризику (95% довірчий інтервал)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Тест log rank	p=0,151		p=0,002	

\* після медіани періоду спостереження 44,2 місяця (за всіма пацієнтами спостерігали щонайменше 3 роки)

### Загальна виживаність (аналіз у популяції ІТТ)

В аналізі 3-річної виживаності без симптомів захворювання, яка була основною кінцевою точкою дослідження MOSAIC, встановлено, що 85,1% пацієнтів у групі FOLFOX4 вижили проти 83,8% пацієнтів у групі LV5FU2. Ця відповідь відобразилася в загальному зниженні ризику смерті на 10% з перевагою для групи FOLFOX4, яка не досягла суттєвої статистичної значущості (коефіцієнт ризику = 0,90).

Відповідні показники для групи FOLFOX4 і LV5FU2 становили: 92,2% проти 92,4% у підгрупі пацієнтів з раком II стадії (Duke B2) (коефіцієнт ризику = 1,01) та 80,4% проти 78,1% у підгрупі пацієнтів з раком III стадії (Duke C) (коефіцієнт ризику = 0,87).

Діти:

Застосування оксаліплатину у монотерапії вивчали у дітей у двох дослідженнях I фази (за участю 69 пацієнтів) і двох дослідженнях II фази (за участю 166 пацієнтів). Загалом було проліковано 235 дітей із солідними пухлинами (віком від 7 місяців до 22 років). Не встановлено ефективності застосування оксаліплатину у монотерапії у дітей, які отримували лікування. Подальші дослідження II фази були припинені через відсутність клінічної відповіді пухлини.

## 5.2 Фармакокінетичні властивості

### Поглинання і розподіл

Фармакокінетичні властивості окремих діючих речовин не визначені. Фармакокінетичні властивості ультрафільтрованої платини, суміші всіх типів незв'язаної, активної та неактивної платини, після двогодинної внутрішньовенної інфузії оксаліплатину у дозі 130 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні три тижні протягом 1–5 циклів та оксаліплатину у дозі 85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні два тижні протягом 1-3 циклів показано в таблиці нижче:

**Підсумок оцінених фармакокінетичних параметрів платини в ультрафільтраті після багаторазового введення оксаліплатину в дозі 85 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла кожні два тижні або 130 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла кожні три 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>	CL
	мкг/мл	мкг.год./мл	мкг.год./мл	год.	год.	год.	л	л/год.
85 мг/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла								
Середнє	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Стандартне відхилення	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 мг/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла								
Середнє	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Стандартне відхилення	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

*Д. І. Голованюк*

*Фей*

Середні значення  $AUC_{0-48}$  і значення  $C_{max}$  визначали в циклі 3 (85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) або циклі 5 (130 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла). Середні значення  $AUC$ ,  $V_{ss}$ ,  $CL$  визначали в циклі 1. Значення  $C_{end}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC$ ,  $AUC_{0-48}$ ,  $V_{ss}$  і  $CL$  визначали шляхом некомпартментного аналізу.  $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$  і  $t_{1/2\gamma}$  визначали шляхом компартментного аналізу (комбінація циклів 1-3).

Наприкінці двогодинної внутрішньовенної інфузії 15 % введеної платини потрапляє в системний кровотік, а решта 85 % швидко розподіляється в тканинах або виводиться із сечею. Необоротне зв'язування з еритроцитами та плазмою крові призводить до того, що періоди напіввиведення в цих матрицях близькі до природного періоду зміни еритроцитів або сироваткового альбуміну. Не спостерігалось накопичення препарату в ультрафільтраті плазми після введення у дозі 85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні два тижні або 130 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні три тижні. Стан рівноваги було досягнуто в цій матриці після першого циклу введення лікарського засобу. Внутрішньо-індивідуальна мінливість, як правило, низька.

#### Біотрансформація

Вважається, що біотрансформація *in vitro* є результатом розкладання без участі ензимів. Немає доказів того, що система цитохрому P450 бере участь у метаболізмі діаміноциклогексанового кільця.

Оксаліплатин піддається інтенсивній біотрансформації в організмі пацієнта. Наприкінці двогодинної внутрішньовенної інфузії в ультрафільтраті плазми крові не було виявлено незміненого лікарського засобу. Низка цитотоксичних продуктів біотрансформації, включаючи монохлор-, дихлор- і дигідрат діаміноциклогексанів платини, а також численні неактивні кон'югати були виявлені в системному кровообігу пізніше після введення препарату.

#### Виведення

Платина в основному виводиться із сечею, з нирковим кліренсом переважно протягом 48 годин після введення лікарського засобу.

Через 5 днів приблизно 54 % загальної дози було виявлено в сечі та < 3 % у фекаліях.

Особливі групи пацієнтів

#### *Порушення функції нирок*

Вплив ниркової недостатності на розподіл оксаліплатину вивчали у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок. Оксаліплатин застосовували у дозі 85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла у пацієнтів контрольної групи із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв, n=12), пацієнтів із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв, n=13), пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв, n=13) та пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня у дозі 65 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла). Медіана тривалості впливу становила 9, 4, 6 і 3 цикли відповідно, а фармакокінетичні дані циклу I були отримані від 11, 13, 10 і 4 пацієнтів відповідно.

Спостерігалось збільшення  $AUC$  і  $AUC/доза$  в ультрафільтраті плазми, а також зниження значення загального та ниркового кліренсу ( $CL$ ) і рівноважного об'єму розподілу ( $V_{ss}$ ) із посиленням ниркової недостатності, особливо в (невеликій) групі пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня: точкові оцінки (90% довірчий інтервал) оцінених середніх співвідношень стану нирок/нормальної функції нирок для значення  $AUC/доза$  становили 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) та 4,81 (3,49; 6,64) відповідно для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого, помірного та тяжкого ступеня.

Виведення оксаліплатину суттєво пов'язане з кліренсом креатиніну.

Загальний кліренс платини в ультрафільтраті становив відповідно 0,74 (0,59;0,92), 0,43 (0,33;0,55) і 0,21 (0,15;0,29), а для  $V_{ss}$  0,52 (0,41;0,65), 0,73 (0,59;0,91) і 0,27 (0,20;0,36) у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого, помірного та тяжкого ступеня. Таким чином, загальний кліренс платини в ультрафільтраті плазми був знижений на 26%, 57% і 79% відповідно у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого, помірного та тяжкого ступеня порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

*Д. І. Голованов*

*Фей*

Нирковий кліренс платини в ультрафільтраті плазми був знижений на 30%, 65% і 84% відповідно у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого, помірного та тяжкого ступеня порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Виявлено збільшення періоду напіврозпаду платини в ультрафільтраті плазми разом з погіршенням ступеня ниркової недостатності, особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня. Незважаючи на невелику кількість пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, ці дані стосуються цієї групи пацієнтів і їх слід брати до уваги при призначенні препарату пацієнтам із нирковою недостатністю (див. розділи 4.2, 4.3 та 4.4).

### 5.3 Доклінічні дані про безпеку

У доклінічних дослідженнях на різних видах тварин (миші, щури, собаки та/або мавпи), які отримували разову або багаторазову дозу оксаліплатину, було виявлено, що цей продукт має специфічну токсичну дію на такі органи: кістковий мозок, шлунково-кишковий тракт, нирки, яєчка, нервову систему та серце. Це твердження узгоджується з даними щодо інших продуктів, що містять платину, і цитотоксичних продуктів, що ушкоджують ДНК, які використовуються для лікування злоякісних пухлин у людей. Винятком є токсичний вплив на серце. Токсичний вплив на серце спостерігався лише у собак.

Серед іншого виявлено електрофізіологічні порушення з виникненням фібриляції шлуночків, що призвело до смерті. Визнано, що кардіотоксичний вплив є видоспецифічним. Це не лише спостерігалось тільки у собак, але й, крім того, дози продукту з летальним кардіотоксичним впливом у собак (150 мг/м<sup>2</sup>) добре переносилися людьми. Доклінічні дослідження на моделі сенсорних нейронів щурів показують, що гострі ознаки дизестезії при введенні оксаліплатину можуть включати взаємодію з натрієвими каналами, залежними від мембранного потенціалу.

У тестах на клітинах ссавців було виявлено, що оксаліплатин має мутагенний і кластогенний вплив. Дослідження на щурах показали ембріо-фетальну токсичність цього лікарського засобу. Вважається, що оксаліплатин, ймовірно, має канцерогенний вплив. Однак дослідження канцерогенного впливу не проводилися.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

### 6.1 Перелік допоміжних речовин

Вода для ін'єкцій

### 6.2 Фармацевтична несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному пакеті або інфузійній системі. Дотримуючись інструкцій, наведених у розділі 6.6, оксаліплатин можна вводити разом із фоліновою кислотою (ФК) за допомогою Y-подібної насадки.

- НЕ змішувати з лужними продуктами або розчинами, особливо з 5-фторурацилом, продуктами фолінової кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину та солі трометамолу в інших активних речовинах. Лужні лікарські засоби або розчини негативно впливатимуть на стабільність оксаліплатину (див. розділ 6.6).
- НЕ готувати та не розбавляти розчин оксаліплатину фізіологічним розчином або іншими розчинами, що містять іони хлориду (включаючи хлориди кальцію, калію або натрію).
- НЕ додавати будь-які інші лікарські засоби в той самий інфузійний пакет або інфузійну трубку (див. розділ 6.6 щодо вказівок щодо одночасного застосування з фоліновою кислотою).

*Д. І. Головатська*

*Вей*

- НЕ використовувати обладнання для ін'єкцій, що містить алюміній

### 6.3 Термін дії

2 роки

Після відновлення концентрату в 5% розчині глюкози з хімічної та фізичної точки зору розчин є стабільним протягом 48 годин при температурі від 2°C до 8°C і 24 години при температурі 25°C.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій слід вводити негайно.

Якщо він не буде використаний негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до використання несе користувач. Термін придатності не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2°C до 8°C, за винятком, якщо розведення проводилося в контрольованих і валідованих стерильних умовах.

### 6.4 Особливі застереження при зберіганні

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Не заморозувати.

Умови зберігання відновленого розчину див. у розділі 6.3.

### 6.5 Тип та вміст упаковки

На 10 мл

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 15 мл, закритому пробкою з хлорбутилової гуми та 20 мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

На 20 мл

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 20 мл, закритому пробкою з хлорбутилової гуми та 20 мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

На 40 мл

Оксаліплатин концентрат для розчину для інфузій у прозорому скляному флаконі типу 1 об'ємом 50 мл, закритому пробкою з хлорбутилової гуми та 20 мм лавандовою алюмінієвою відкидною кришкою типу «фліп-офф».

Розмір упаковки: 1 флакон в упаковці

### 6.6. Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та приготування лікарського засобу для застосування

Як і з іншими потенційно токсичними речовинами, слід бути обережним під час поводження та приготування розчинів оксаліплатину.

#### Інструкція із застосування

Застосування цього цитотоксичного засобу медичним персоналом потребує особливих запобіжних заходів для забезпечення безпеки людини, яка використовує лікарський засіб, та її оточення.

Приготування розчинів цитотоксичних засобів для ін'єкцій або інфузій повинне здійснюватися відповідно навченим персоналом, який знайомий із лікарським засобом, який використовується, в умовах, що забезпечують належне введення лікарського засобу.

Необхідно підтримувати умови, які забезпечують захист навколишнього середовища, зокрема

*Д. Г. Коломєцький*

*В. В. В. В.*

людей, які готують лікарський засіб, відповідно до норм і стандартів, що діють у лікарні. Для цього потрібно підготувати спеціальне місце, призначене тільки для цієї мети. У цьому місці заборонено палити, вживати їжу та напої.

Персонал повинен бути забезпечений відповідними засобами індивідуального захисту, особливо халатами з довгими рукавами, захисними масками, захисними головними уборами, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками. Використовувати захисні кришки, контейнери та мішки для сміття в робочій зоні.

Слід бути обережними при роботі з виділеннями і блювотою.

Вагітних жінок слід попередити про уникнення контакту з цитостатичними лікарськими засобами.

З будь-якою пошкодженою упаковкою слід поводитися так само обережно, як із забрудненими відходами. Забруднені відходи слід спалювати в належним чином маркованих твердих контейнерах. Дивіться підрозділ «Видалення залишків» нижче.

У разі потрапляння оксаліплатину у формі порошу, відновленого розчину або розчину для інфузій на шкіру промити уражену ділянку великою кількістю води.

У разі потрапляння оксаліплатину у формі порошу, відновленого розчину або розчину для інфузій на слизові оболонки негайно промити їх великою кількістю води.

#### **Особливі заходи безпеки щодо введення**

- Не використовувати ін'єкційне обладнання, що містить алюміній.
- НЕ вводити нерозведені розчини.
- Для розведення слід використовувати лише 5% (50 мг/мл) розчин глюкози. НЕ відновлювати та не розводити інфузійний розчин оксаліплатину розчином натрію хлориду або іншими розчинами, що містять хлориди.
- НЕ додавати будь-які інші лікарські засоби в той самий інфузійний пакет або інфузійну трубку.
- НЕ змішувати з лужними продуктами або розчинами, особливо з 5-фторурацилом, продуктами фолінової кислоти, що містять трометамол як допоміжну речовину та солі трометамолу в інших активних речовинах. Лікарські засоби або лужні розчини негативно впливають на стабільність оксаліплатину.

#### **Інструкція із застосування з фоліновою кислотою (у вигляді кальцію фолінату або динатрію фолінат)**

Оксаліплатин у дозі 85 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла у вигляді внутрішньовенної інфузії в 250–500 мл 5% (50 мг/мл) розчину глюкози вводять одночасно з внутрішньовенною інфузією фолінової кислоти в 5 % (50 мг/мл) розчину глюкози, що триває від 2 до 6 годин, використовуючи Y-подібну насадку, розміщену безпосередньо перед місцем інфузії. Не змішувати обидва лікарські засоби в одному інфузійному пакеті. Фолінова кислота (ФК) не повинна містити трометамол як допоміжну речовину і повинна розводитися лише ізотонічним 5% (50 мг/мл) розчином глюкози. Ніколи не використовувати для розведення лужні розчини, розчини хлориду натрію або розчини, що містять хлориди.

#### **Інструкція із застосування 5-фторурацилу**

Оксаліплатин завжди слід вводити перед фторопіримідинами, наприклад 5-фторурацилом. Після введення оксаліплатину інфузійні системи слід промити, а потім ввести 5-фторурацил. Додаткову інформацію щодо лікарських засобів, які застосовують одночасно з оксаліплатином, див. у відповідній Короткій характеристиці препарату.

#### **Розведення розчину для внутрішньовенних інфузій**

Взяти необхідну кількість відновленого розчину з флакона (флаконів) і розвести в 250–500 мл 5% розчину глюкози, щоб отримати концентрацію оксаліплатину від 0,2 мг/мл до 2 мг/мл, тобто діапазон концентрацій, для яких продемонстрована фізико-хімічна стабільність оксаліплатину.

*Д. І. Коломєцько*





Препарат вводити лише у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Після розведення в 5% (50 мг/мл) розчину глюкози було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність протягом 48 годин при температурі від 2°C до 8°C і протягом 24 годин при температурі 25°C.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин для інфузій слід вводити негайно. Якщо не використати негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до використання несе користувач. Термін придатності не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2°C до 8°C, за винятком, якщо розведення проводилося в контрольованих і валідованих стерильних умовах.

#### Концентрат для розчину для інфузій

Розчин слід візуально оглянути перед введенням. Слід використовувати лише прозорі розчини без часток.

Лікарський засіб призначений лише для одноразового застосування. Будь-який невикористаний концентрат слід утилізувати (див. розділ «Утилізація залишків» нижче).

НИКОЛИ не використовувати розчини хлориду натрію або розчини, що містять хлориди, для відновлення або розведення розчину.

Сумісність розчину оксаліплатину для інфузій перевіряли за допомогою репрезентативних ПВХ пристроїв для введення.

#### **Внутрішньовенне вливання**

Введення оксаліплатину не потребує попередньої гідратації пацієнта.

Оксаліплатин, розведений у 250–500 мл 5 % розчину глюкози до концентрації не менше 0,2 мг/мл, слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2–6 годин у центральну або периферичну вену. Якщо оксаліплатин вводять разом з 5-фторурацилом, інфузію завжди слід проводити перед введенням 5-фторурацилу.

#### **Утилізація залишків**

Залишки лікарського засобу, а також усі матеріали, використані для приготування, розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних процедур поводження з цитотоксичними агентами, що діють у лікарні, враховуючи місцеві вимоги щодо утилізації небезпечних відходів.

## **7. ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СУБ'ЄКТ – ВЛАСНИК ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК**

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.  
вулиця Тасмова, будинок 7  
Варшава, 02-677

*Dr. J. Polozovskiy*

*Beu*

**8. НОМЕР (НОМЕРИ) ДОЗВОЛУ (ДОЗВОЛІВ) НА ВИПУСК НА РИНОК**

17070

**9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК/  
ДАТА ПОДОВЖЕННЯ ДІЇ ДОЗВОЛУ**

20.07.2010 р./ 17.12.2015 р.

**10. ДАТА ЗАТВЕРДЖЕННЯ АБО ЧАСТКОВОЇ ЗМІНИ ТЕКСТУ КОРОТКОЇ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

21.03.2022 р.

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною*



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatinum Accord, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatyny.

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg oksaliplatyny.

20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg oksaliplatyny.

40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg oksaliplatyny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór, nie zawierający widocznych cząsteczek, odczyn pH z przedziału od 3,5 do 6,5 i osmolarności od 125 mOsm/l do 175 mOsm/l.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### **DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH**

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności.

Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta (patrz punkt 4.4).

**Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.**

Oksaliplatynę podaje się w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym. Roztwór do wlewu dożylnego przygotowuje się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, w celu uzyskania

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



stężenia w granicach od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatinyny wynoszącej 85 mg/m<sup>2</sup> pc.

Oksaliplatinynę stosowano głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłym wlewie. Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, w schemacie dawkowania co dwa tygodnie, stosowano zarówno w bolusie, jak i w ciągłym wlewie dożylnym.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

- Zaburzenia czynności nerek:

Oksaliplatinyny nie wolno podawać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. (patrz punkt 4.3 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowanym lub łagodnym zaburzeniem czynności nerek zalecana dawka oksaliplatinyny wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc (patrz punkt 4.4 i 5.2).

- Zaburzenia czynności wątroby:

W badaniu I fazy, z udziałem pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby, okazało się, że stopień ciężkości i częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych były związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku leczenia. W trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby nie zmieniano dawki leku.

- Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u których zastosowano oksaliplatinynę w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania ciężkiego działania toksycznego. Oznacza to, że nie ma potrzeby szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

Dzieci: Nie ma właściwego wskazania do stosowania oksaliplatinyny u dzieci. Nie określono skuteczności stosowania oksaliplatinyny w monoterapii u dzieci z guzami litymi (patrz punkt 5.1).

#### **Sposób podawania**

Oksaliplatinynę podaje się w postaci wlewu dożylnego.

Nie ma konieczności nadmiernego nawadniania pacjenta przed podaniem oksaliplatinyny.

Rozcieńczony w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, do uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml, oksaliplatinynę należy podawać w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym, do żyły głównej lub obwodowej. Wlew oksaliplatinyny należy wykonywać zawsze przed podaniem 5-fluorouracylu.

W przypadku wystąpienia wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

#### **Instrukcja stosowania:**

Przed użyciem produkt leczniczy Oxaliplatinum Accord należy odtworzyć i dodatkowo rozcieńczyć. Do odtworzenia, a następnie rozcieńczenia liofilizowanego produktu leczniczego stosuje się wyłącznie roztwór 5% (50 mg/ml) glukozy (patrz punkt 6.6).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Oksaliplatinyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na oksaliplatinynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

- w okresie karmienia piersią
- u pacjentów, u których przed pierwszym cyklem leczenia wystąpiły objawy zahamowania czynności szpiku kostnego; liczba neutrofilów wynosi  $<2 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $<100 \times 10^9/l$
- u pacjentów z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych i powinna być podawana pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa.

##### Zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych i dostosować dawkę leku w zależności od objawów toksyczności (patrz punkt 5.2).

##### Reakcje nadwrażliwości

Pacjentów, u których wywiad wskazuje na reakcję alergiczną na związki platyny należy szczególnie obserwować. Jeśli po podaniu oksaliplatyny wystąpią objawy przypominające anafilaksję, należy natychmiast przerwać wlew i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podanie oksaliplatyny takim pacjentom jest przeciwwskazane. Krzyżowe reakcje nadwrażliwości, w tym zakończone zgonem zgłaszano przy stosowaniu wszystkich związków platyny.

W razie wynaczynienia roztworu oksaliplatyny należy natychmiast przerwać wykonywanie wlewu i rozpocząć zazwyczaj stosowane miejscowe leczenie objawowe.

##### Objawy neurologiczne

Należy uważnie obserwować pacjenta w kierunku neurotoksycznego działania oksaliplatyny. Dotyczy to w szczególności pacjentów, którym równolegle podaje się inne produkty lecznicze, wykazujące swoiste działanie toksyczne na układ nerwowy. Należy przeprowadzić badanie neurologiczne zawsze przed podaniem kolejnej dawki leku oraz okresowo po jego podaniu.

Pacjentom, u których w trakcie lub kilka godzin po wykonaniu wlewu trwającego 2 godziny, wystąpiły ostre zaburzenia czucia w gardle i krtani (patrz punkt 4.8) kolejną dawkę oksaliplatyny należy podać we wlewie trwającym ponad 6 godzin.

##### Neuropatia obwodowa

W razie wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego (parestezja, zaburzenia czucia), należy dostosować dawkę oksaliplatyny, z uwzględnieniem czasu trwania i nasilenia tych objawów:

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, należy zmniejszyć kolejną dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami) lub podać dawkę wynoszącą 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy).
- W przypadku, gdy parestezja bez zaburzenia czynnościowego utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami) lub podać dawkę wynoszącą 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy).
- W przypadku, gdy parestezja z zaburzeniem czynnościowym utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, należy przerwać podawanie oksaliplatyny.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



- Jeśli po przerwaniu leczenia oksaliplatyną objawy te ustąpią, można rozważyć ponowne podawanie leku.

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia nieprzemijających objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Miejscowe umiarkowane parestezje lub parestezje, które mogą wpływać na czynności funkcjonalne mogą utrzymywać się nawet do trzech lat po zaprzestaniu leczenia uzupełniającego raka okrężnicy.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RLPS)

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu tylnej odwracalnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RLPS), zwanej także jako zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w chemioterapii skojarzonej. RLPS jest rzadkim, odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem, bólem głowy, uczuciem splątania, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia oraz zaburzeniami neurologicznymi (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI).

Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne

Działanie toksyczne na układ żołądkowo-jelitowy, objawiające się nudnościami i wymiotami, wymaga profilaktycznego i (lub) terapeutycznego podawania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8.).

Ciężka biegunka lub wymioty, w szczególności, gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem mogą być przyczyną odwodnienia, porażennej niedrożności jelit, innego rodzaju niedrożności jelit, niedoboru potasu we krwi, kwasicy metabolicznej i zaburzenia czynności nerek.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano przypadki niedokrwienia jelit, w tym przypadki prowadzące do zgonu. Jeśli wystąpi niedokrwienie jelit, należy przerwać podawanie oksaliplatyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Jeżeli wystąpią objawy toksycznego działania na krew i układ krwiotwórczy (liczba neutrofilów  $<1,5 \times 10^9/l$  lub liczba płytek krwi  $<50 \times 10^9/l$ ), należy opóźnić zastosowanie kolejnego cyklu leczenia do czasu, gdy parametry hematologiczne powrócą do wartości, dopuszczalnych. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego oraz przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem. U pacjentów przyjmujących chemioterapię zahamowanie czynności szpiku może być nasilone. Pacjenci z ciężkim, przewlekłym zahamowaniem czynności szpiku są w grupie wysokiego ryzyka powikłań infekcyjnych. U pacjentów leczonych oksaliplatyną zgłaszano przypadki wystąpienia posocznicy, posocznicy neutropenicznej i wstrząsu septycznego, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi którekolwiek z tych zdarzeń, podawanie oksaliplatyny należy przerwać.

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia biegunki i (lub) wymiotów, zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem tak, aby mogli oni natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego w celu otrzymania właściwego leczenia.

W przypadku wystąpienia zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej z neutropenią lub bez, należy opóźnić podanie kolejnego cyklu leczenia, do częściowego ustąpienia objawów zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej do stopnia 1 lub mniej i (lub) do czasu, gdy liczba neutrofilów wyniesie  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Podawanie oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez), należy przestrzegać zasad modyfikowania dawek w zależności od pojawienia się objawów działania toksycznego 5-fluorouracylu.

W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 4., neutropenii stopnia 3. do 4. (liczba neutrofilów  $<1 \times 10^9/l$ ) gorączka neutropeniczna (gorączka nieznanego pochodzenia bez klinicznie lub mikrobiologicznie potwierdzonego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilii  $< 1,0 \times 10^9/l$ , temperaturą  $> 38,3^\circ\text{C}$  lub temperaturą  $> 38^\circ\text{C}$  utrzymującą się przez ponad jedną godzinę), lub małopłytkowości stopnia 3. do 4. (liczba płytek krwi  $<50 \times 10^9/l$ ), należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z 85 do 65  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami) lub zastosować dawkę 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy), dodatkowo należy zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu.

#### Wpływ na układ oddechowy

W przypadku wystąpienia niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel bez wydzieliny, duszności, trzeszczenia lub nacieków płucnych w badaniu radiologicznym, należy przerwać podawanie oksaliplatyny do czasu przeprowadzenia dalszych badań płuc, które wykluczą obecność choroby śródmiąższowej lub zwłóknienia płuc (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia krwi

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. hemolytic-uremic syndrome – HUS) jest działaniem niepożądanym zagrażającym życiu (częstość występowania nieznaną). W przypadku wystąpienia pierwszych objawów niedokrwistości hemolitycznej mikroangiopatycznej takich jak gwałtowny spadek poziomu hemoglobiny wraz z małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy oraz zwiększenie stężenia azotu mocznikowego lub LDH we krwi podawanie oksaliplatyny należy przerwać. Niewydolność nerek może być nieodwracalna, konieczne może być przerwanie leczenia i zastosowanie dializy.

Podczas leczenia oksaliplatyną odnotowano przypadki rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (ang. Disseminated Intravascular Coagulation, DIC), w tym przypadki prowadzące do zgonu. W przypadku rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego należy przerwać podawanie oksaliplatyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

#### Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT może zwiększać ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu wielokształtnego (*Torsade de Pointes*), który może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Długość odstępu QT należy dokładnie i regularnie monitorować przed podaniem oksaliplatyny oraz po zakończeniu podawania. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze skłonnością do wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów z zaburzeniami równowagi elektrolitowej, takimi jak hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. W przypadku wydłużenia odstępu QT leczenie oksaliplatyną należy przerwać (patrz punkt 4.5 i 4.8).

#### Rabdomioliza

Podczas leczenia oksaliplatyną odnotowano przypadki rabdomiolizy, w tym przypadki prowadzące do zgonu. W przypadku bólu mięśni i obrzęku z jednoczesnym osłabieniem, gorączką lub ciemnym zabarwieniem moczu leczenie oksaliplatyną należy przerwać. W przypadku potwierdzenia rabdomiolizy należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i produktów leczniczych związanych z rabdomiolizą (patrz punkt 4.5 i 4.8).

#### Wrzód żołądka i jelit / Krwawienie z wrzodu żołądka i jelit i jego perforacja

Leczenie oksaliplatyną może powodować wrzody żołądka i jelit i potencjalne powikłania, np. krwawienie z wrzodu żołądka i jelit i jego perforację, które mogą prowadzić do zgonu. W przypadku wrzodu żołądka i jelit należy przerwać podawanie oksaliplatyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



### Wpływ na wątrobę

W razie nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które ewidentnie nie jest zależne od przerzutów w wątrobie, należy rozważyć bardzo rzadko występujące zaburzenia naczyń wątrobowych wywołane produktem leczniczym.

### Efekty immunosupresyjne/Zwiększona podatność na infekcje

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością przez środki chemioterapeutyczne może spowodować poważne lub śmiertelne zakażenia. Należy unikać szczepienia żywą szczepionką pacjentów otrzymujących oksaliplatinę. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane; jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona.

### Ciąża

Stosowanie u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

### Płodność

W badaniach nieklinicznych z oksaliplatiną zaobserwowano działanie genotoksyczne. Dlatego zaleca się, aby mężczyźni leczeni oksaliplatiną nie planowali dzieci podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Powinni też rozważyć możliwość zasięgnięcia porady dotyczącej przechowywania nasienia przed leczeniem, z uwagi na to, że oksaliplatinę może wpływać na płodność w sposób nieodwracalny.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia oksaliplatiną i powinny stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

W przypadku podania oksaliplatinę dootrzewnowo (sposób podania poza zarejestrowanymi wskazaniami) może wystąpić krwawienie do jamy otrzewnej.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

U pacjentów, którym podano pojedynczą dawkę oksaliplatinę wynoszącą 85 mg/m<sup>2</sup> pc. bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu, nie zaobserwowano zmian stopnia narażenia na 5-fluorouracyl.

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano znamienego wypierania oksaliplatinę z wiązań z białkami osocza po podaniu następujących produktów: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodowy.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania oksaliplatinę i innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT. W przypadku jednoczesnego stosowania z takimi produktami leczniczymi, odstęp QT należy dokładnie monitorować (patrz punkt 4.4). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania oksaliplatinę i innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują rbdomiolizę (patrz punkt 4.4).

Należy unikać szczepienia żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami u pacjentów otrzymujących oksaliplatinę (patrz punkt 4.4)

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano toksyczne działanie na reprodukcję. Nie zaleca się stosowania oksaliplatinę w okresie ciąży, a także przez kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują środków

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.





antykonceptyjnych. Można rozważyć leczenie oksaliplatyną po przedstawieniu pacjentowi związanego z terapią ryzyka dla płodu i za zgodą pacjenta. Pacjentki powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne w trakcie terapii i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

#### Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących wydzielania oksaliplatyny do mleka kobiecego. W okresie podawania oksaliplatyny karmienie piersią jest przeciwwskazane.

#### Płodność

Oksaliplatyna może mieć wpływ na płodność (patrz punkt 4.4).

Ze względu na potencjalne właściwości genotoksyczne oksaliplatyny należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji zarówno w trakcie terapii oraz przez 4 miesiące po jej zakończeniu w przypadku kobiet i 6 miesięcy w przypadku mężczyzn.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów, a także innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i zachowanie równowagi i mogą prowadzić do słabego lub umiarkowanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Zaburzenia wzroku, w szczególności krótkotrwała utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu leczenia) może wpłynąć na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Z tego powodu pacjentów należy przestrzec przed potencjalnym wpływem tych działań niepożądanych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych na raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami oraz pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu raka okrężnicy (w tym 416 pacjentów oraz 1108 pacjentów, odpowiednio w grupach otrzymujących oksaliplatynę + 5-FU/FA) oraz z doniesień zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli opisano według następujących zasad: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane przedstawiono pod tabelą.

Klasyfikacja kładów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie	Częstość nieznana
--------------------------------	---------------	--------	----------------	---------	----------------	-------------------

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



MedDRA						
<b>Badania diagnostyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych</li> <li>- zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi</li> <li>- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi</li> <li>- zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi</li> <li>- zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</li> <li>- zmniejszenie masy ciała (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami)</li> </ul>				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- niedokrwistość</li> <li>- neutropenia</li> <li>- małopłytkowość</li> <li>- leukopenia</li> <li>- limfopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-gorączka neutropeniczna<sup>+</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- małopłytkowość immunoalergiczna</li> <li>- niedokrwistość hemolityczna</li> <li>- rozsianego krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (ang. Disseminated Intravascular Coagulation, DIC), w tym przypadki prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- zespół hemolityczno-mocznicowy</li> <li>- pancytopenia autoimmunologiczna</li> <li>- pancytopenia</li> <li>- białaczka wtórna</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu nerwowego*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- obwodowa neuropatia czuciowa</li> <li>- zaburzenia czucia</li> <li>- zaburzenia smaku</li> <li>- ból głowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zawroty głowy</li> <li>- zapalenie nerwów ruchowych</li> <li>- odczyn oponowy</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- obwodowa neuropatia czuciowa</li> <li>- zaburzenia czucia</li> <li>- zaburzenia smaku</li> <li>- ból głowy</li> <li>- zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (RLPS lub PRES)**(patrz punkt 4.4)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- drgawki</li> </ul>
<b>Zaburzenia oka</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie spojówek</li> <li>- zaburzenia widzenia</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- przemijające pogorszenie się ostrości wzroku</li> <li>- zaburzenia pola</li> </ul>		

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



				widzenia - zapalenie nerwu wzrokowego		
Zaburzenia ucha błędnika			- ototoksyczność	- głuchota		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- duszność - kaszel - krwawienie z nosa	- czkawka - zator tętnicy płucnej		- śródmiąższowa choroba płuc - zwłóknienie płuc**		- skurcz krtani - zapalenie płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc, w tym przypadki zakończone zgonem
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*	- nudności - biegunka - wymioty - zapalenie jamy ustnej/ zapalenie błon śluzowych - ból brzucha - zaparcie	- krwotok z odbytnicy - niestrawność - refluks żołądkowo-przełykowy	- niedrożność jelit - zaciopowanie jelit	- zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez Clostridium difficile - zapalenie trzustki		- niedokrwienie jelit, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.4) - wrzody żołądka i jelit i perforacja, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4) - zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby dróg żółciowych					- zespół niedrożności zatok wątrobowych, znany także jako choroba zarostowa żył wątrobowych lub objawy patologiczne związane z tym rodzajem zaburzeń czynności, w tym, regeneracyjny przerost guzkowy i okołozatokowe zwłóknienie. - nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększona aktywność aminotransferaz	- ogniskowy rozrost guzkowy

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



					we krwi	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		- bolesne, utrudnione oddawanie moczu - zaburzenia częstości oddawania moczu - krwimocz			- ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, ostra niewydolność nerek.	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	- choroba skóry - łysienie	- złuszczenie się skóry (tj. zespół dłoniowo-podeszwowy) - wysypka z rumieniem - wysypka - nadmierne pocenie się - zmiany w obrębie paznokci				- alergiczne zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu mięśniowo-zkielestowego, tkanki łącznej i kości</b>	- ból pleców	- ból stawów - ból kości				- rabdomioliza, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	- anoreksja - hiperglikemia - hipokaliemia	- odwodnienie - hipokalcemia	- kwasica metaboliczna			
<b>Zakażenia i obrażenia zoonozy*</b>	- zakażenie	- zapalenie błony śluzowej nosa - zapalenie górnych dróg oddechowych - posocznica z neutropenią <sup>+</sup>	- posocznica <sup>+</sup>			- wstrząs septyczny, w tym przypadki zakończone zgonem
<b>Zaburzenia serca</b>						- wydłużenie odstępu QT, które może powodować komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym <i>Torsade de Pointes</i> , który może prowadzić do zgonu (patrz

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



						punkt 4.4) - ostry zespół wieńcowy, w tym zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławica piersiowa u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU lub bewacyzumabem
Zaburzenia naczyniowe		- krwotok - nagłe zaczerwienienie twarzy - zakrzepica żył głębokich - nadciśnienie tętnicze				- niedokrwienne lub krwotoczne zaburzenie naczyniowo-mózgowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- uczucie zmęczenia - gorączka+++ - osłabienie - ból - reakcja w miejscu wstrzyknięcia++++					
Zaburzenia układu immunologicznego*	- alergia/reakcje alergiczne++					
Zaburzenia psychiczne		- depresja - bezsenność	- nerwowość			
Rzadziej: zatrucia oraz powikłania po zabiegach		- upadki				

\* Patrz opis szczegółowy poniżej

\*\* Patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”

+ Często posocznica neutropeniczna, w tym przypadki prowadzące do zgonu

++ Bardzo częste alergie/reakcje alergiczne występujące głównie w trakcie infuzji, czasami śmiertelne. Częste reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna (w szczególności pokrzywka), zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa. Częste reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano również opóźnione reakcje nadwrażliwości, które występowały w ciągu kilku godzin a nawet dni po zakończonym wlewie.

+++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), będące wynikiem zakażenia (z neutropenią lub bez) lub ewentualnie mechanizmu odpornościowego.

++++ Zgłaszano reakcje w miejscu podania, w tym bólu miejscowego, zaczerwienienia, obrzęku i zakrzepicy. Wynacznienie może również prowadzić do miejscowego bólu i zapalenia, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podaniu oksaliplatyny w postaci wlewu dożylnego do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Opis wybranych działań niepożądanych

**Działanie toksyczne na krew i układ krwiotwórczy:**

**Częstość występowania (% pacjentów) według stopnia nasilenia**

Oksaliplatyna/5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie	Leczenie raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami			Leczenie uzupełniające raka okrężnicy		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Małopłytkowość	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Gorączka neutropeniczna	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

**Częstość występowania (odsetek pacjentów)**

Oksaliplatyna z 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> pc. Co 2 tygodnie	Choroba z przerzutami	Leczenie uzupełniające
	Wszystkie stopnie	Wszystkie stopnie
<i>Posocznica (w tym posocznica i Posocznica neutropeniczna)</i>	1,5	1,7


**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

**Częstość występowania (% pacjentów) według stopnia nasilenia**

Oksaliplatyna/5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie	Leczenie raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami			Leczenie uzupełniające raka okrężnicy		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Reakcje alergiczne/ alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

**Układ nerwowy:**

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę tego produktu leczniczego. Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia i (lub) parestezją kończyn z występowaniem skurczów mięśni lub bez, często wywoływanych przez zimno. Powyższe objawy występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Czas trwania tych objawów, które zazwyczaj ustępują pomiędzy cyklami leczenia, wydłuża się wraz ze wzrostem liczby cykli leczenia.

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych, w zależności od czasu trwania tych objawów, wskazują na potrzebę zmodyfikowania dawki produktu leczniczego lub nawet przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynnościowe obejmują trudności przy wykonywaniu precyzyjnych ruchów i są ewentualnym następstwem upośledzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po podaniu dawki skumulowanej 850 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 cykli leczenia) wynosi około 10%, a po podaniu dawki skumulowanej 1020 mg/m<sup>2</sup> pc. (12 cykli leczenia) wynosi 20%.

W większości przypadków, po przerwaniu leczenia neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie. Po sześciu miesiącach po zakończeniu leczenia u 87% pacjentów, u których zastosowano leczenie uzupełniające raka okrężnicy nie stwierdzono objawów lub miały one charakter łagodny. Nawet do trzech lat po zaprzestaniu leczenia, u około 3% pacjentów występowały utrzymujące się miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje, które mogą zakłócać wykonywanie codziennych czynności (0,5%).

Zgłaszano przypadki występowania ostrych objawów zaburzeń czucia (patrz punkt 5.3). Pojawiają się one w okresie kilku godzin od podania produktu leczniczego i często występują, gdy pacjent jest narażony na zimno. Mają one zwykle postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia i niedoczulicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i krtani występował u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje go subiektywne uczucie zaburzeń połknięcia lub duszności, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świstu krtaniowego lub sapania). Pomimo podawania pacjentom w takich wypadkach leków przeciwhistaminowych i leków rozszerzających oskrzela, objawy były szybko odwracalne nawet bez stosowania tego typu leczenia. Wydłużenie podawania wlewu dożylnego zmniejsza częstość występowania tych objawów (patrz punkt 4.4). Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym skurcze szczęki, skurcze mięśni – mimowolne skurcze mięśni, drżenie mięśni, nieprawidłową koordynację i chód, bezład, zaburzenia równowagi, ucisk, ból i dyskomfort w gardle i w klatce piersiowej. Dodatkowo, w połączeniu z opisanymi wyżej zaburzeniami mogą wystąpić zaburzenia nerwu czaszkowego, lub osobno takie zaburzenia jak opadanie powieki, podwójne widzenie, utrata głosu, dysfonia, ochrypnięcie, czasami opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie ze strony języka lub dyzartria, czasami opisywane jako afazja, neuralgia nerwu trójdzielnego, ból twarzy, ból oka, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano także inne objawy neurologiczne, takie jak dyzartria, brak odruchu ze ścięgna głębokiego oraz objaw Lhermitte. Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

#### **Działanie toksyczne na przewód pokarmowy:**

##### **Częstość występowania (% pacjentów) według stopnia nasilenia**

Oksaliplatyna/5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie	Leczenie raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami			Leczenie uzupełniające raka okrężnicy		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Nudności	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Biegunka	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Wymioty	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Zapalenie błon śluzowych/zapalenie jamy ustnej	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Wskazane jest podawanie profilaktyczne i (lub) terapeutyczne silnie działających leków przeciwwymiotnych.

Ciężka biegunka lub wymioty, w szczególności, gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem mogą być przyczyną odwodnienia, porażennej niedrożności jelit, innego rodzaju niedrożności jelit, niedoboru potasu we krwi, kwasicy metabolicznej i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane antidotum na oksaliplatynę. Jeśli nastąpi przedawkowanie, można się spodziewać nasilenia działań niepożądanych. Należy rozpocząć przeprowadzanie regularnych kontroli parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny,  
kod ATC: L01XA 03

#### **Mechanizm działania**

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem. Nazwa chemiczna: cis -[szczawiano (trans-1-1,2-diaminocykloheksan) platyna].

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach *in vitro* oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach *in vivo* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność w warunkach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Oksaliplatyna, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazuje synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzyłańcuchowe połączenia krzyżowe.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.





które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oksaliplatinę oceniano w trzech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których stosowano oksaliplatinę (w dawce 85mg/m<sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym.

- W badaniu porównawczym III fazy o numerze EFC2962 oksaliplatinę stosowano jako lek pierwszego rzutu. 420 pacjentów w tym badaniu randomizowano do dwóch grup: pierwszej, której podawano 5-fluorouracyl i kwas folinowy (LV5FU2, n=210) lub drugiej leczonej oksaliplatiną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX4, n=210).
- W innym badaniu III fazy o numerze EFC4584 podawano oksaliplatinę pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem irynotekanu (CPT-11) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. 821 pacjentów randomizowano do trzech ramion badania: pacjenci, którym podawano 5-fluorouracyl i kwas folinowy (LV5FU2, n=275), oksaliplatinę w monoterapii lub oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX4, n=271).
- W badaniu II fazy o numerze EFC2964, bez grupy kontrolnej, wzięli udział pacjenci, u których nie było odpowiedzi na leczenie 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. Pacjentom tym podawano następnie oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX4, n=57).

Dwa randomizowane badania kliniczne: EFC2962 (z udziałem pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwnowotworowych) oraz EFC4584 (z udziałem wcześniej leczonych pacjentów), przedstawiły znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony okres przeżycia bez progresji oraz wydłużony czas do wystąpienia progresji w grupie otrzymującej oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym, w porównaniu z grupą, której podawano jedynie 5-fluorouracyl i kwas folinowy. W badaniu EFC 4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lekami przeciwnowotworowymi, nie stwierdzono znamiennej różnicy w medianie ogólnego przeżycia pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatinę w skojarzeniu, w porównaniu z grupą, której podawano 5-fluorouracyl i kwas folinowy.

#### Wskaźniki odpowiedzi po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi % (95% przedział ufności) Niezależna ocena radiologiczna, analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiną w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	22 (16-27)	49 (42-56)	Nie dotyczy
	Wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5FU/FA) Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



	Wartość p < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni	Nie dotyczy	23 (13-36)	Nie dotyczy

**Mediana przeżycia bez progresji (ang. Progression Free Survival, PFS) / mediana czasu do wystąpienia progresji (ang. Time to Progression, TTP) po stosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2**

Mediana PFS/TTP, Miesiące (95% przedział ufności) Niezależna ocena radiologiczna, analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	Nie dotyczy
	Wartość p (log-rank) = 0,0003		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (TTP) (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Wartość p (log-rank) < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	Nie dotyczy	5,1 (3,1-5,7)	Nie dotyczy

**Mediana ogólnego przeżycia (ang. Overall Survival, OS) po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2**

Mediana OS, Miesiące (95% przedział ufności) Analiza w populacji ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Nie dotyczy
	Wartość p (log-rank) = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Wartość p (log-rank) = 0,09		

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	Nie dotyczy	10,8 (9,3-12,8)	Nie dotyczy
--	-------------	--------------------	-------------

U pacjentów, u których wcześniej stosowano inne leczenie przeciwnowotworowe (EFC4584), z objawami na początku leczenia, stwierdzano znamienne wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w wyniku zastosowanego leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym w porównaniu z pacjentami, którym podawano jedynie 5-fluorouracyl i kwas folinowy (27,7% w porównaniu z 14,6% p= 0,0033).

Wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między dwoma leczonymi grupami, w odniesieniu do kryteriów oceny jakości życia. Niemniej jednak, wskaźniki jakości życia były z reguły lepsze w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia oraz bólu w grupie kontrolnej, natomiast gorsze w odniesieniu do nudności i wymiotów w grupie, której podawano oksaliplatynę. W badaniu porównawczym fazy III o nazwie MOSAIC (EFC3313) wzięli udział pacjenci, u których stosowano leczenie uzupełniające raka okrężnicy. W tym badaniu randomizowano 2246 pacjentów po całkowitej resekcji guza pierwotnego raka okrężnicy (899 pacjentów z rakiem stopnia II (Duke B2) i 1347 pacjentów z rakiem stopnia III (Duke C)), którym podawano 5-fluorouracyl i kwas folinowy (LV5FU2, n=1123, B2/C = 448/675) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX 4, n =1123, B2/C = 451/672).

**EFC 3313 Trzyletnie przeżycie bez objawów choroby (analiza w populacji ITT)\* w ogólnej populacji.**

Leczona grupa	LV5FU2	FOLFOX4
Trzyletnie przeżycie bez objawów choroby (95% przedział ufności)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,76 (0,64-0,89)	
Zastosowano test log rank, analiza warstwowa (stratyfikacja)	p=0,0008	

\* po medianie obserwacji trwającej 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 3 lata)

Badanie wykazało ogólnie istotną przewagę w zakresie 3-letniego przeżycia bez objawów choroby podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX4), w stosunku do podawania 5-fluorouracylu i kwasu folinowego (LV5FU2).  
EFC 3313 3-letnie przeżycie bez objawów choroby (analiza w populacji ITT)\* w zależności od stopnia zaawansowania.

Stopień zaawansowania	Stopień II (Duke B2)		Stopień III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek 3-letniego przeżycia bez objawów choroby (95% przedział ufności)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Test log rank	p=0,151	p=0,002
---------------	---------	---------

\* po medianie obserwacji trwającej 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 3 lata)

#### Całkowite przeżycie (analiza w populacji ITT)

W analizie 3-letniego przeżycia bez objawów choroby, która była pierwotnym punktem końcowym badania MOSAIC wykazano, że 85,1% pacjentów z grupy FOLFOX4 przeżyła względem 83,8% pacjentów z grupy LV5FU2. Odpowiedź ta odzwierciedlała się w ogólnym spadku ryzyka zgonu wynoszącym 10% z przewagą dla grupy FOLFOX4, która nie osiągnęła istotnej statystycznie wartości (współczynnik ryzyka = 0,90).

Odpowiednie wskaźniki dla grupy FOLFOX4 i LV5FU2 wynosiły: 92,2% względem 92,4% w podgrupie pacjentów z rakiem stopnia II (Duke B2) (współczynnik ryzyka = 1,01) oraz 80,4% względem 78,1% w podgrupie pacjentów z rakiem stopnia III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87).

#### Dzieci:

Stosowanie oksaliplatyny w monoterapii oceniano u dzieci w dwóch badaniach fazy I (z udziałem 69 pacjentów) oraz dwóch badaniach fazy II (z udziałem 166 pacjentów). Łącznie leczeniu poddano 235 dzieci z guzami litymi (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat). Nie ustalono skuteczności stosowania oksaliplatyny w monoterapii u leczonych dzieci. Dalsze badania fazy II zostały przerwane ze względu na brak odpowiedzi klinicznej guza.

#### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

##### Wchłanianie i dystrybucja

Nie określono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych składników czynnych. Właściwości farmakokinetyczne platyny podlegającej ultrafiltracji, stanowiącej mieszaninę wszystkich rodzajów platyny niezwiązanej, czynnej i nieaktywnej, po podaniu trwającego dwie godziny wlewu dożylnego oksaliplatyny w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> pc., co trzy tygodnie w 1 do 5 cyklach oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc, co dwa tygodnie, w 1 do 3 cykli, przedstawia tabela poniżej:

##### Zestawienie szacunkowych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracji po wielokrotnym podaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie lub w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> pc., co trzy tygodnie.

Dawka	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>	CL
	μg/ml	μg.godz./ml	μg.godz./ml	godz.	godz.	godz.	l	l/godz.
85 mg/m <sup>2</sup> pc								
Średnia	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Odchylenie standardowe	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m <sup>2</sup> pc								
Średnia	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Odchylenie standardowe	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Średnie wartości AUC<sub>0-48</sub>, i wartości C<sub>max</sub> określano w 3 cyklu (85 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub w cyklu 5 (130 mg/m<sup>2</sup> pc.).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Średnie wartości AUC, Vss, CL określano w 1. cyklu. Wartości  $C_{end}$ ,  $C_{max}$ , AUC,  $AUC_{0-48}$ , Vss i CL określano w analizie nie-kompartmentowej.  $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$  i  $t_{1/2\gamma}$  określano w analizie kompartmentowej (połączenie cykli 1-3).

Na zakończenie, trwającego 2 godziny wlewu dożylnego, 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu układowym, natomiast pozostałe 85% szybko przenika do tkanek lub jest wydalane w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z krwinkami czerwonymi i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są bliskie naturalnemu okresowi przemiany krwinek czerwonych lub albumin osocza surowicy krwi. Nie obserwowano gromadzenia się leku w ultrafiltracie osocza po podaniu leku w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie lub 130 mg/m<sup>2</sup> pc., co trzy tygodnie. Stan równowagi uzyskiwano w tej macierzy po pierwszym cyklu podawania produktu leczniczego. Zmienność wewnątrzsobnicza i międzysobnicza jest na ogół mała.

#### Biotransformacja

Uważa się, że biotransformacja w warunkach *in vitro* jest wynikiem rozkładu bez udziału enzymów. Nie ma dowodów na to, że układ cytochromu P450 uczestniczy w metabolizmie pierścienia diaminocykloheksanu.

Oksaliplatyna podlega w znacznym stopniu biotransformacji w organizmie pacjenta. Na zakończenie trwającego dwie godziny wlewu dożylnego, w ultrafiltracie osocza krwi nie stwierdzano produktu leczniczego w postaci niezmienionej. W krążeniu układowym, w późniejszym czasie po podaniu produktu leczniczego, wykryto wiele cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i diwodziano- diaminocykloheksanowe pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

#### Wydalenie

Platyna jest głównie wydalana w moczu, z klirensiem nerkowym głównie w okresie 48 godzin po podaniu produktu leczniczego.

Po 5 dobach około 54% całkowitej dawki było wykrywane w moczu, a < 3% w kale.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Wpływ niewydolności nerek na dystrybucję oksaliplatyny badano u pacjentów z różnym stopniem czynności nerek. Podawano oksaliplatynę w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pacjentom z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80ml/min, n=12), pacjentom z lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min, n=13) pacjentom z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min, n=13) oraz pacjentom z ciężką niewydolnością nerek w dawce 65 mg/m<sup>2</sup>). Mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła odpowiednio 9, 4, 6 i 3 cykle, a dane farmakokinetyczne z cyklu I uzyskano odpowiednio od 11, 13, 10 i 4 pacjentów.

Zaobserwowano wzrost wartości AUC oraz AUC/dawka w ultrafiltracie osocza oraz spadek wartości klirensu całkowitego i nerkowego (CL) i objętości dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ) wraz ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek zwłaszcza w (małej) grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek: estymacje punktowe (90 % przedział ufności) ocenionych średnich stosunków stanu nerek/prawidłowej czynności nerek dla wartości AUC/dawka wyniosły 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) i 4,81 (3,49; 6,64) odpowiednio dla pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Wydalenie oksaliplatyny jest istotnie powiązane z klirensiem kreatyniny.

Całkowity klirens platyny w ultrafiltracie wynosił odpowiednio 0,74 (0,59;0,92), 0,43 (0,33;0,55)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



i 0,21 (0,15;0,29), a dla  $V_{ss}$  0,52 (0,41;0,65), 0,73 (0,59;0,91) i 0,27 (0,20;0,36) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracie osocza został więc obniżony o 26%, 57% i 79% odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Klirens nerkowy platyny w ultrafiltracie osocza został obniżony o 30% , 65% i 84% odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Obserwowano wydłużenie okresu półtrwania platyny w ultrafiltracie osocza wraz z pogarszaniem się stopnia niewydolności nerek zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Pomimo niewielkiej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dane te dotyczą tej grupy pacjentów i należy wziąć je pod uwagę przepisując lek pacjentom z niewydolnością nerek (patrz punk 4.2, 4.3 i 4.4).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt (myszy, szczury, psy, i (lub) małpy), którym podawano oksaliplatynę w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych, określono, że produkt ten ma szczególne działanie toksyczne na następujące narządy: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Stwierdzenie to jest zgodne z danymi, dotyczącymi innych produktów zawierających platynę oraz produktów cytotoksycznych uszkadzających DNA, stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych u ludzi. Wyjątek stanowi działanie toksyczne na serce. Wpływ toksyczny na serce zaobserwowano jedynie u psów.

Stwierdzono między innymi zaburzenia elektrofizjologiczne z występowaniem migotania komór, które prowadziło do zgonu. Uznano, że działanie kardiotoksyczne jest swoiste gatunkowo. Nie tylko występowało ono jedynie u psów, lecz ponadto dawki produktu o letalnym działaniu kardiotoksycznym u psów ( $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania niekliniczne na modelu neuronów czuciowych u szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcję z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego.

W testach na komórkach ssaków stwierdzono, że oksaliplatyna ma działanie mutagenne i klastogenne. W badaniach na szczurach stwierdzono toksyczne działanie tego produktu leczniczego na zarodek i płód. Uważa się, że oksaliplatyna prawdopodobnie ma działanie rakotwórcze. Niemniej jednak, nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z żadnymi innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do wlewu albo przewodach do wlewu. Zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie 6.6, oksaliplatynę można podawać z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y.

- NIE mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, szczególnie z 5-fluorouracylem, produktami kwasu folinowego, zawierającymi trometamid jako substancje

Положаєнко І.І.

КОПІЯ ВІРНА

pomocniczą i solami trometamolu w innych substancjach czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym mają negatywny wpływ na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).

- NIE sporządzać lub rozcieńczać roztworu oksaliplatyny z użyciem roztworu soli fizjologicznej lub innych roztworów zawierających jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).
- NIE dodawać jakichkolwiek innych produktów leczniczych do tego samego worka do wlewu albo przewodów do wlewu (patrz punkt 6.6, aby zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi jednoczesnego podawania z kwasem folinowym).
- NIE stosować wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium

### 6.3 Okres ważności

2 lata

Po odtworzeniu koncentratu w 5% roztworze glukozy z chemicznego i fizycznego punktu widzenia roztwór jest stabilny przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do wlewu należy podać natychmiast.

Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Należy przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania odtworzonego roztworu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dla 10 ml

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce z bezbarwnego szkła typu 1 o pojemności 15 ml, zamkniętej korkiem z gumy chlorobutyłowej i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off

Dla 20 ml


Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce z bezbarwnego szkła typu 1 o pojemności 20 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off

Dla 40 ml

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce z bezbarwnego szkła typu 1 o pojemności 50 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off

Wielkość opakowania: 1 fiołka na opakowanie

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

Podobnie jak w przypadku innych substancji potencjalnie toksycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania i przygotowywania roztworów oksaliplatyny.

### **Instrukcje dotyczące stosowania**

Stosowanie niniejszego środka cytotoksycznego przez personel medyczny wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności w celu zapewnienia bezpieczeństwa osoby stosującej produkt leczniczy oraz jej otoczenia.

Przygotowywanie roztworów środków cytotoksycznych do wstrzykiwań lub wlewów musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę na temat stosowanego produktu leczniczego, w warunkach, które zapewniają właściwe podanie produktu leczniczego.

Konieczne jest zachowanie warunków, które zapewniają ochronę otoczenia, a w szczególności osób przygotowujących produkt leczniczy, zgodnie z przepisami oraz standardami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania specjalnego miejsca, przeznaczonego tylko do tego celu. W miejscu tym nie wolno palić, jeść, ani pić.

Personel powinien być zaopatrzony w odpowiednie środki ochrony osobistej, szczególnie w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, ochronne nakrycia głowy, okulary ochronne, sterylne rękawiczki jednorazowego użytku. W obszarze roboczym należy stosować ochronne nakrycia, pojemniki i worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydzielinami i wymiocinami.

Kobiety w ciąży należy ostrzec, aby unikały kontaktu z lekami cytotoksycznymi.

Jakiegokolwiek uszkodzone opakowania należy traktować z taką samą ostrożnością, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy spalić, po umieszczeniu ich we właściwie oznakowanych, twardej pojemnikach. Patrz poniżej, podpunkt „Usuwanie pozostałości”.

W razie kontaktu oksaliplatyny w formie proszku, roztworu po odtworzeniu lub roztworu do wlewu ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy zmyć obficie wodą.

W razie kontaktu oksaliplatyny w formie proszku, roztworu po odtworzeniu lub roztworu do wlewu z błonami śluzowymi, należy natychmiast zastosować obfite płukanie wodą.

### **Specjalne środki ostrożności dotyczące podawania**

- NIE stosować wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE podawać nierozcieńczonych roztworów.
- Do rozcieńczania stosować wyłącznie roztwór 5% (50 mg/ml) glukozy do wlewów. NIE odtwarzać lub rozcieńczać roztworu oksaliplatyny do wlewu z użyciem roztworu chlorku sodu lub innych roztworów zawierających chlorki.
- NIE dodawać jakiegokolwiek innych produktów leczniczych do tego samego worka do wlewu albo przewodów do wlewu.
- NIE mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, szczególnie z 5-fluorouracyłem, produktami kwasu folinowego, zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu w innych substancjach czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym mają negatywny wpływ na stabilność oksaliplatyny.

### **Instrukcje dotyczące stosowania z kwasem folinowym (jako folinian wapnia lub folinian dwusodowy)**

Oksaliplatynę w dawce wynoszącej 85 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanej wlewem dożylnym w 250 do 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy podaje się w tym samym czasie co wlew dożylny kwasu folinowego w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, trwający powyżej 2 do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem wlewu. Nie należy mieszać obu

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.





produktów leczniczych w tym samym worku do wlewu. Kwas folinowy (FA) nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i należy go rozcieńczyć wyłącznie poprzez zastosowanie izotonicznego 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Do rozcieńczania nigdy nie należy stosować roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodowego, ani roztworów zawierających chlorki.

#### **Instrukcje dotyczące stosowania z 5-fluorouracylem**

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.

Po podaniu oksaliplatyny należy przepłukać przewody do wlewu dożylnego, a następnie podać 5-fluorouracyl.

W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat produktów leczniczych stosowanych równoległe z oksaliplatyną, patrz odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych.

#### **Rozcieńczenie roztworu do podania we wlewie dożylnym**

Należy pobrać wymaganą ilość odtworzonego roztworu z fiolki (fiolek), po czym rozcieńczyć w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia oksaliplatyny pomiędzy 0,2 mg/ml do 2 mg/ml, to jest, zakresu stężeń, dla których wykazano stabilność fizyko-chemiczną oksaliplatyny.

Należy podawać wyłącznie w postaci wlewu dożylnego.

Po rozcieńczeniu w 5 % (50 mg/ml) roztworze glukozy, chemiczną i fizyczną stabilność wykazano przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do wlewu należy podać natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

#### **Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji**

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory pozbawione cząstek.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego koncentratu należy zniszczyć (patrz punkt „Usuwanie pozostałości” poniżej).

Do odtworzenia lub rozcieńczania roztworu NIGDY nie wolno stosować roztworów chlorku sodu, ani roztworów zawierających chlorki.

Zgodność roztworu oksaliplatyny do wlewu zbadano przy pomocy reprezentatywnych urządzeń do podawania, wykonanych z PCW.

#### **Wlew dożylny**

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga uprzedniego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml roztworu 5% glukozy do uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml należy podawać w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym, do żyły głównej lub obwodowej. Jeśli oksaliplatyna jest podawana z 5-fluorouracylem, wlew należy zawsze wykonać przed podaniem 5-fluorouracylu.

#### **Usuwanie pozostałości**

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do sporządzenia, rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi, dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi, z uwzględnieniem lokalnych wymagań dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**


17070

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20.07.2010/ 17.12.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.03.2022

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Oxaliplatinum Accord, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

#### *Oxaliplatinum*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi farmaceutycie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Oxaliplatinum Accord i w jakim celu się go stosuje.
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Oxaliplatinum Accord.
3. Jak stosować lek Oxaliplatinum Accord.
4. Możliwe działania niepożądane.
5. Jak przechowywać lek Oxaliplatinum Accord.
6. Zawartość opakowania i inne informacje.

#### 1. Co to jest lek Oxaliplatinum Accord i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Oxaliplatinum Accord jest oksaliplatyna.

Lek Oxaliplatinum Accord jest lekiem przeciwnowotworowym i stosuje się go w leczeniu raka jelita grubego (leczenie raka okrężnicy w stadium III po całkowitej resekcji guza pierwotnego, przerzutowego raka okrężnicy i odbytnicy).

Stosuje się go w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, zwanymi 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA).

Przed wstrzyknięciem do żyły, koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji należy rozpuścić. Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym platynę.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Oxaliplatinum Accord

##### Kiedy nie stosować leku Oxaliplatinum Accord:

- jeśli pacjent ma uczulenie na oksaliplatynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Oxaliplatinum Accord, łącznie z laktozą jednowodną
- w okresie karmienia piersią,
- jeśli u pacjenta stwierdzono zmniejszenie liczby komórek krwi;
- jeśli u pacjenta występują mrowienia i (lub) drętwienia palców rąk i (lub) stóp oraz trudności w wykonywaniu precyzyjnych czynności, jak na przykład zapinanie guzików,
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Oxaliplatinum Accord należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli wystąpiły kiedykolwiek w przeszłości reakcje alergiczne na leki zawierające platynę, takie jak karboplatyna czy cisplatyna. Reakcje alergiczne mogą wystąpić podczas któregośkolwiek wlewu oksaliplatyny;
- jeśli pacjent ma umiarkowane lub łagodne zaburzenia czynności nerek;

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek zaburzenia czynności wątroby lub nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby w trakcie leczenia;
- Jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości zaburzenia dotyczące serca, takie jak nieprawidłowa czynność elektryczna, zwana wydłużeniem odstępu QT, nieregularny rytm serca lub w wywiadzie rodzinnym pacjenta występują zaburzenia serca.
- jeśli pacjent otrzymał lub planuje przyjąć jakiegokolwiek szczepionki. Podczas leczenia oksaliplatyną nie należy szczepić „żywymi” lub „atenuowanymi” szczepionkami, takimi jak szczepionka przeciw żółtej febrze

### **Dzieci**

Nie stosować leku Oxaliplatin Accord u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Oxaliplatinum Accord a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- 5-fluorouracyl (lek przeciwnowotworowy)
- erytromycyna (antybiotyk)
- salicylany (leki przeciwbólowe)
- granisetron (lek przeciwwymiotny)
- paklitaksel (lek przeciwnowotworowy)
- sodu walproinian (lek przeciepadaczkowy).

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### **Ciąża**

- Nie zaleca się, aby pacjentka zaszła w ciążę w trakcie leczenia oksaliplatyną; pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Pacjentki powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne w trakcie terapii i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę, bardzo ważne jest, aby omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

#### **Karmienie piersią**

Podczas przyjmowania oksaliplatyny nie należy karmić piersią.

#### **Płodność**

- Oksaliplatyna może powodować niepłodność, która może być nieodwracalna. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia nasienia.
  - Mężczyznom zaleca się, aby zrezygnowali z poczęcia dzieci i stosowali odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu.
- Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**


Podczas leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów, a także innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i zachowanie równowagi i mogą mieć słaby lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu oksaliplatyny występuje senność i (lub) zawroty głowy, nie wolno mu prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać maszyn ani wykonywać jakichkolwiek czynności, które mogą być dla niego niebezpieczne z uwagi na zmniejszoną czujność.

### **3. Jak stosować lek Oxaliplatinum Accord**

**Lek Oxaliplatinum Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u dorosłych.**

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

**Dawka**

Dawka oksaliplatyny zależy od powierzchni ciała. Oblicza się ją na podstawie masy ciała i wzrostu. Dawka standardowa stosowana u dorosłych, w tym u pacjentów w podeszłym wieku, wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Stosowana dawka leku zależy również od wyników badania krwi oraz od tego, czy u pacjenta występowały wcześniej działania niepożądane związane z podawaniem leku Oxaliplatinum Accord.

**Sposób i droga podania**

Lek Oxaliplatinum Accord zostanie przepisany pacjentowi przez lekarza specjalizującego się w leczeniu raka.

Pacjent leczony będzie przez specjalistę, który przygotuje wymaganą dawkę koncentratu oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji.

Oksaliplatyna jest stosowana w postaci wlewu do jednej z żył (wlew dożylny). Czas podawania wlewu wynosi od 2 do 6 godzin.

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji podawany jest jednocześnie z kwasem folinowym i przed podaniem dożylnym 5-fluorouracylu.

**Częstość podawania**

Zazwyczaj pacjent otrzymuje wlew raz na 2 tygodnie.

**Czas trwania leczenia**

Lekarz określi czas trwania leczenia. Po zabiegu usuwania nowotworu, zaleca się stosowanie leczenia oksaliplatiną przez 6 miesięcy.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Oxaliplatinum Accord**

Lek będzie podawany przez doświadczony personel, zazwyczaj w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych, dlatego jest małe prawdopodobieństwo, że lek zostanie podany w zbyt małej lub zbyt dużej ilości. W razie przedawkowania możliwe jest nasilenie działań niepożądanych. W przypadku przedawkowania lekarz podejmie decyzję o leczeniu objawów.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących leczenia, należy zwracać się do lekarza prowadzącego, pielęgniarki lub farmaceuty.

**4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane, należy koniecznie powiadomić o tym lekarza przed przyjęciem następnej dawki leku.

Poniżej opisane zostały możliwe działania niepożądane.

Najcięższe działania niepożądane

**Należy niezwłocznie powiadomić lekarza**, jeśli wystąpią jakiegokolwiek z wymienionych objawów:

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- alergie/ reakcje alergiczne, występujące głównie w trakcie infuzji, czasami zakończone zgonem;
- zapalenie jamy ustnej/ zapalenie błony śluzowej (bolesność jamy ustnej i warg lub owrzodzenie jamy ustnej);
- mała liczba płytek krwi, niespodziewane sińce (małopłytkowość). Lekarz zaleci wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia liczby komórek krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym podaniem leku;
- niewyjaśnione objawy ze strony układu oddechowego, takie jak kaszel bez wydzieliny, duszność, zmiana głosu.

**Często** (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- ciężkie zakażenie krwi towarzyszące zmniejszeniu liczby białych krwinek (posocznica z neutropenią), które może prowadzić do zgonu;
- zmniejszenie liczby białych krwinek z jednoczesną gorączką >38,3°C lub gorączką >38°C

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



- utrzymującą się przez więcej niż jedną godzinę (gorączka neutropeniczna);
- objawy alergii lub reakcji anafilaktycznej z nagłymi objawami takimi jak wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze, trudności w połykaniu, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, skrajne zmęczenie (pacjent może mieć poczucie, że zaraz zemdleje).

W większości przypadków objawy występują w trakcie wlewu lub bezpośrednio po nim, lecz obserwowano również opóźnione reakcje alergiczne po upływie godzin lub nawet dni po wlewie.

- ból w klatce piersiowej lub górnej części pleców, trudności w oddychaniu i odkrztuszanie krwi (objawy zakrzepów krwi w płucach).

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- poważne zakażenie krwi (posocznica), które może prowadzić do zgonu;
- niedrożność lub opuchnięcie jelita;
- problemy ze słuchem, zawroty głowy, dzwonienie w uszach.

**Rzadko** (mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób):

- niespodziewane krwawienie lub zasinienie w wyniku pojawienia się licznych zakrzepów;
- w małych naczyniach krwionośnych (rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe), które może prowadzić do zgonu;
- niespodziewane sińce, krwawienia lub objawy zakażenia, takie jak ból gardła i podwyższona temperatura, utrzymująca się lub ciężka biegunka albo wymioty;
- przemijające zaburzenia widzenia;
- grupa objawów takich jak ból głowy, zmiany w zachowaniu, drgawki oraz zaburzenia widzenia od rozmazanego widzenia do utraty wzroku (objawy zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, rzadkiego zaburzenia neurologicznego);
- skrajne zmęczenie ze zmniejszeniem liczby krwinek czerwonych oraz duszność (niedokrwistość hemolityczna), oddzielnie lub w połączeniu z niską liczbą płytek krwi, nietypowe powstawanie siniaków (małopłytkowość) oraz choroba nerek z oddawaniem niewielkiej ilości moczu lub z bezmoczem (objawy zespołu hemolityczno-mocznicowego);
- bliznowacenie płuc wiążące się z dusznością, problemami z oddychaniem, niekiedy śmiertelne (choroba śródmiąższowa płuc);
- ból w nadbrzuszu, ból pleców oraz nudności i wymioty;

**Bardzo rzadko** (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób)

- choroby nerek z oddawaniem niewielkich ilości moczu lub z bezmoczem (objawy ostrej niewydolności nerek);
- zaburzenia naczyniowe wątroby (objawy obejmują ból brzucha i obrzęk, zwiększenie masy ciała i obrzęk stóp, kostek lub innych części ciała).

**Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- ciężkie zakażenie krwi i niskie ciśnienie krwi (wstrząs septyczny), które mogą prowadzić do zgonu;
- nieprawidłowy rytm serca (wydłużenie odstępu QT) w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), który może prowadzić do zgonu;
- ból mięśni i obrzęk w połączeniu z osłabieniem, gorączką lub czerwono-brązowym zabarwieniem moczu (objawy uszkodzenia komórek mięśni zwane rhabdomyolizą), co może prowadzić do zgonu;
- ból brzucha, nudności, wymioty krwią lub wymioty treścią przypominającą fusy po kawie, lub oddawanie ciemno zabarwionego/ smolistego stolca, (wrzód żołądka i jelit, z potencjalnym krwawieniem lub perforacją) co może prowadzić do zgonu;
- zmniejszenie przepływu krwi w ścianach jelit (niedokrwienie jelit), co może prowadzić do zgonu;
- skurcz gardła powodujący trudności w oddychaniu;
- reakcja autoimmunologiczna prowadząca do zmniejszenia wszystkich linii komórek krwi (autoimmunologiczna pancytopenia). Objawy obejmują skłonność do krwawień oraz sińców, duszność, skrajna apatia i osłabienie, zwiększone ryzyko zakażeń ze względu na upośledzenie funkcji układu immunologicznego.
- objawy udaru mózgu (w tym nagły silny ból głowy, splątanie, problemy z widzeniem w jednym lub obydwu oczach, drętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg zwykle po jednej stronie, opadanie twarzy, problemy z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi i trudności w mówieniu).
- zapalenie płuc, które może prowadzić do zgonu.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



- nienowotworowe, nieprawidłowe guzki wątroby (ogniskowy rozrost guzkowy).

### **Inne działania niepożądane występujące po zastosowaniu leku Oxaliplatinum Accord:**

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- zaburzenia nerwów (neuropatia obwodowa), które mogą wywoływać osłabienie, mrowienie lub drętwienie palców dłoni i stóp, w okolicy jamy ustnej lub gardła, czasami występujące w powiązaniu ze skurczami. To działanie niepożądane jest często wywoływane, gdy pacjent jest narażony na zimno, np. podczas otwierania lodówki lub trzymania zimnego napoju. U pacjenta mogą również wystąpić trudności w wykonywaniu precyzyjnych czynności, jak na przykład zapinanie guzików. Pomimo tego, że w większości przypadków objawy te ustępują całkowicie, istnieje możliwość utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia;
- u niektórych pacjentów występowało uczucie opisywane jako mrowienie przemieszczające się wzdłuż ramienia lub tułowia w momencie zginania szyi;
- czasami oksaliplatyna może być przyczyną obecności nieprzyjemnego uczucia w gardle, w szczególności podczas połykania, a także powodować uczucie braku powietrza. To uczucie, jeśli pojawia się, występuje zazwyczaj podczas lub w ciągu kilku godzin od podania wlewu i może być wywołane narażeniem na zimno. Jest ono nieprzyjemne, ale nie trwa długo i ustępuje bez potrzeby podejmowania jakiegokolwiek leczenia. W następstwie, lekarz może zdecydować o zmianie leczenia.
- koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji może powodować biegunkę, nudności (mdłości), wymioty; aby temu zapobiec, przed rozpoczęciem leczenia pacjent otrzymuje od lekarza środki przeciwwymiotne, które można przyjmować również po leczeniu;
- koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji powoduje tymczasowe zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek może spowodować anemię (niedokrwistość), nienormalne krwawienie lub zasinienie (spowodowana zmniejszeniem liczby płytek krwi). Zmniejszenie liczby białych krwinek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. Lekarz zaleci wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia liczby czerwonych krwinek przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym podaniem leku.
- uczucie dyskomfortu w okolicy miejsca lub w miejscu podania podczas wlewu;
- gorączka, zesztywnienie (drżenie), łagodne lub bardzo duże zmęczenie, utrata sił i (lub) osłabienie, ból ciała;
- zmiana masy ciała, utrata lub brak apetytu, zaburzenia smaku, zaparcia;
- ból głowy, ból pleców;
- nienormalne odczucia w obrębie języka mogące powodować zaburzenia mowy;
- bóle żołądka;
- nienormalne krwawienia, w tym krwawienie z nosa;
- reakcje alergiczne, wysypka powodująca zaczerwienienie i swędzenie skóry, łagodna utrata włosów (łysienie);
- zmiany wyników badań krwi, w tym tych, które monitorują stan wątroby.

**Często** (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- niestrawność i zgaga, czkawka, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy;
- nasilone pocenie się i zaburzenia w obrębie paznokci, łuszczenie się skóry;
- ból w klatce piersiowej;
- zaburzenia płuc i katar;
- ból stawów i kości;
- ból podczas oddawania moczu, zmiany w nerkach oraz zmiany w częstotliwości oddawania moczu, odwodnienie;
- obecność krwi w moczu i kale, puchnięcie żył;
- wysokie ciśnienie krwi;
- depresja, bezsenność;
- zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia;
- zmniejszone stężenie wapnia we krwi;
- obrzęk nerwów biegnących do mięśni, sztywność karku;
- upadki.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u 1 osoby na 100):

- uczucie niepokoju lub nerwowości.

**Rzadko** (mogą wystąpić u 1 osoby na 1 000):

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.





- głuchota

**Częstość nieznana** (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych):

- alergiczne zapalenie naczyń (zapalenie naczyń krwionośnych);
- drgawki (niekontrolowane drgawki całego ciała);
- zawał mięśnia sercowego (zawał serca), dławica piersiowa (ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej);
- zapalenie przełyku (stan zapalny błony śluzowej przełyku, czyli połączenia jamy ustnej z żołądkiem – skutkujący bólem i trudnościami w przełykaniu);
- ryzyko zachorowania na nowe nowotwory. U pacjentów przyjmujących oksaliplatinę w skojarzeniu z innymi lekami zgłaszano białaczkę, rodzaj nowotworu krwi. Należy omówić z lekarzem możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia tego typu nowotworu podczas jednoczesnego przyjmowania oksaliplatyny i niektórych innych leków.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

## **5. Jak przechowywać lek Oxaliplatinum Accord**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce lub pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przygotowany roztwór do wlewu wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temp. od 2°C do 8°C oraz 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do wlewu należy podać natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca lek. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temp. od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

Nie podawać koncentratu oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w przypadku stwierdzenia, że roztwór nie jest przezroczysty lub zawiera jakiegokolwiek cząsteczeki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Lek Oxaliplatin Accord nie powinien wchodzić w kontakt z oczami. W razie przypadkowego dostania się leku do oka, należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

Po zakończeniu infuzji, lekarz lub pielęgniarka usunie wszelkie pozostałości leku z zachowaniem środków ostrożności.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Oxaliplatinum Accord

Lek Oxaliplatinum Accord zawiera oksaliplatynę jako substancję czynną. Pozostałe składniki to woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Oxaliplatinum Accord i co zawiera opakowanie

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatyny.

Lek Oxaliplatinum Accord występuje w formie klarownego, bezbarwnego roztworu, niezawierającego widocznych cząsteczek.

Każda szklana fiolka jest pakowana pojedynczo do kartonika.

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg oksaliplatyny.

20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg oksaliplatyny.

40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg oksaliplatyny.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

### Wytwórca/Importer

Accord Healthcare Limited

Sage House, 319 Pinner Road,

North Harrow, HA1 4 HF, Middlesex

Wielka Brytania

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomierska 50

95-200 Pabianice

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holandia

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

Nazwa Państwa Członkowskiego	Nazwa produktu leczniczego
Austria	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Belgia	Oxaliplatin Accord Healthcare 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion/ concentraat voor oplossing voor infusie / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Bułgaria	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Czechy	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Koncentrát pro Přípravu Infuzního Roztoku
Niemcy	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dania	Oxaliplatin Accord Healthcare
Estonia	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml
Finlandia	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Infuusiokonsentraatti, Liuosta Varten/ koncentrat till infusionsvätska, lösning
Francja	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Solution à Diluer pour Perfusion
Hiszpania	Oxaliplatin AHCL 5 mg/ml Concentrado para Solución para Perfusión
Holandia	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie
Irlandia	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Litwa	Oxaliplatin Accord 5mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Łotwa	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Malta	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Polska	Oxaliplatinum Accord
Portugalia	Oxaliplatin Accord
Rumunia	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml concentrat pentru solutie perfuzabilă
Szwecja	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Koncentrat till Infusionsvätska, Lösning
Węgry	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Wielka Brytania	Oxaliplatin 5 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Włochy	Oxaliplatino Accord 5 mg/ml Cocentrato per soluzione per infusione

Data ostatniej aktualizacji ulotki: marzec 2022

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia

### Instrukcje dotyczące stosowania

*Przed przystąpieniem do przygotowywania KONCENTRATU OKSALIPLATYNY DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI należy zapoznać się z całością procedury*

#### 1. POSTAĆ LEKU

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji jest bezbarwnym roztworem zawierającym 5 mg/ml oksaliplatyny w laktozie jednowodnej.

#### 2. PREZENTACJA

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji dostarczany jest w pojedynczych fiolkach. 1 fiołka w pudełku tekturowym.

Dla 10 ml,

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce z bezbarwnego szkła typu 1 o pojemności 15 ml, zamkniętej korkiem z gumy chlorobutyłowej i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off.

Dla 20 ml,

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce z bezbarwnego szkła typu 1 o pojemności 20 ml, zamkniętej korkiem z gumy chlorobutyłowej i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off.

Dla 40 ml,

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce z bezbarwnego szkła typu 1 o pojemności 50 ml, zamkniętej korkiem z gumy chlorobutyłowej i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off.

#### Okres ważności i przechowywanie:

2 lata

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 48 godzin w temperaturze od +2°C do +8°C i 24 godziny w temperaturze +25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do wlewu należy podać natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca lek. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temp. od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory pozbawione cząstek. Ten lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie nieużyte pozostałości przygotowanego roztworu należy zniszczyć.

#### 3. ZALECENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO POSTĘPOWANIA

Podobnie, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się i przygotowywania roztworów oksaliplatyny.

#### Instrukcje dotyczące obchodzenia się z lekiem

Obchodzenie się z tym lekiem cytotoksycznym przez personel medyczny wymaga wszelkich środków ostrożności zapewniające ochronę użytkownika i jego otoczenia.

Przygotowywanie roztworów do wstrzykiwań produktów cytotoksycznych musi być wykonywane przez specjalnie przeszkolony personel z wiedzą na temat przygotowywanego produktu leczniczego, w warunkach

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



zapewniających integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności osób zajmujących się produktem, zgodnie z procedurami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to wydzielenia powierzchni przeznaczonej wyłącznie do tych czynności. W pomieszczeniach tych zabrania się palenia papierosów, picia napojów i spożywania posiłków.

Personel musi być zaopatrzonego w odpowiednie wyposażenie ochronne, w szczególności długi fartuch z rękawami, maskę ochronną, nakrycie głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowe, osłony ochronne obszaru roboczego, oraz pojemniki i worki zbiorcze na odpady.

Wydaliny i wymiociny pacjentów muszą być traktowane z zachowaniem ostrożności.

Kobiety w ciąży należy ostrzec przed kontaktem z lekami cytotoksycznymi.

Wszelkie uszkodzone lub stłuczone pojemniki należy traktować z zachowaniem takich samych środków ostrożności, jak skażone odpady. Skażone odpady powinny być spalone w odpowiednio oznakowanych sztywnych pojemnikach. Patrz rozdział „Usuwanie” poniżej.

Jeżeli koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji zetknie się ze skórą, należy natychmiast dokładnie spłukać skórę dużą ilością wody.

#### 4. PRZYGOTOWANIE DO PODANIA DOŻYLNEGO

##### Specjalne środki ostrożności dotyczące podawania

- NIE stosować materiałów do wstrzykiwań lub infuzji zawierających aluminium.
- NIE podawać w stanie nierozcieńczonym.
- Jako rozcieńczalnik można stosować jedynie 5% roztwór glukozy do infuzji. NIE odtwarzać ani nie rozcieńczać do infuzji roztworem chlorku sodowego ani roztworami zawierającymi chlorki.
- NIE mieszać z innymi lekami w tym samym worku lub butelce ani nie podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji.
- NIE mieszać z lekami o odczynie zasadowym lub roztworami zasad, w szczególności z 5-fluorouracylem, preparatami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą lub innymi lekami będącymi solami trometamolu. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają na stabilność oksaliplatyny.

##### Instrukcje dotyczące stosowania z kwasem folinowym (FA) (jako folinian wapnia lub folinian disodowy)

Oksaliplatynę w dawce wynoszącej 85 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanej we wlewie dożylnym, w 250 do 500 ml 5% (50 ml) roztworu glukozy, podaje się w tym samym czasie, co wlew dożylny kwasu folinowego (FA) w 5% (50 ml) roztworze glukozy, trwający powyżej 2 do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem wlewu. Nie należy mieszać obu leków w tym samym worku do wlewu. Kwas folinowy (FA) nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i należy go rozcieńczyć wyłącznie poprzez zastosowanie izotonicznego 5% (50 ml) roztworu glukozy. Do rozcieńczania nigdy nie należy stosować roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodowego, ani roztworów zawierających chlorki.

##### Instrukcje dotyczące stosowania z 5-fluorouracylem (5 FU)

Lek Oxaliplatinum Accord należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem (5 FU).

Po podaniu leku Oxaliplatinum Accord należy przepłukać przewody do wlewu dożylnego, a następnie podać 5 fluorouracyl (5 FU).

W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat leków stosowanych równolegle z lekiem Oxaliplatinum Accord, patrz odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych.

- STOSOWAĆ tylko zalecane rozpuszczalniki (patrz poniżej).
- Stosować wyłącznie klarowny roztwór bez widocznych cząstek stałych.

#### 4.1 Sporządzanie roztworu do infuzji

Należy pobrać wymaganą ilość sporządzonego roztworu z fiolki (fiolek), po czym rozcieńczyć w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia leku Oxaliplatinum Accord nie mniejszego niż 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Zakres stężeń, dla których wykazano stabilność fizyko-chemiczną leku Oxaliplatinum Accord wynosi od 0,2 mg/ml do 2 mg/ml.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylniej.

Po rozcieńczeniu w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, chemiczną i fizyczną stabilność wykazano w temp. od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do wlewu należy podać natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca lek. Okres przechowywania nie powinien być zazwyczaj dłuższy niż 24 godziny w temp. od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory pozbawione cząstek.

Ten lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie nieużyte pozostałości przygotowanego roztworu należy zniszczyć (patrz punkt „Usuwanie pozostałości” poniżej).

Do sporządzania lub rozcieńczania roztworu NIGDY nie wolno stosować roztworów chlorku sodu, ani roztworów zawierających chlorki.

Zgodność roztworu oksaliplatyny do infuzji z zestawem do infuzji przetestowano z przykładowym zestawem z PVC.

#### **4.2 Infuzja roztworu**

Przed podaniem leku Oxaliplatinum Accord nie ma konieczności uprzedniego nawadniania pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml musi być podawana przez żyłę obwodową lub z dojścia centralnego przez 2 do 6 godzin. W przypadku podawania oksaliplatyny z 5-fluorouracylem, infuzja oksaliplatyny musi być wykonana przed podaniem 5-fluorouracylu.

#### **4.3 Usuwanie pozostałości**

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do sporządzenia, rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi, dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi, z uwzględnieniem lokalnych wymagań dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 