

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sinoxal 5 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 5 mg oksaliplatina.

10-ml viala: Ena viala vsebuje 50 mg oksaliplatina.

20-ml viala: Ena viala vsebuje 100 mg oksaliplatina.

40-ml viala: Ena viala vsebuje 200 mg oksaliplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina, brez vidnih delcev in s pH vrednostjo med 4,0 – 7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Oksaliplatin je v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in folinsko kislino (FA) indiciran za:

- adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesja v III. stadiju (Dukes C) po popolni resekciji primarnega tumorja,
- zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

samo za odrasle

Priporočeni odmerek oksaliplatina za adjuvantno zdravljenje je 85 mg/m² intravensko, s ponavljanjem na vsaka 2 tedna, 12 ciklov (6 mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m² intravensko, s ponavljanjem na vsaka 2 tedna.

Odmerjanje je treba prilagoditi bolnikovem prenašanju (glejte poglavje 4.4).

Oksaliplatin je treba vedno aplicirati pred fluoropirimidini – tj. pred 5-fluorouracilom.

Oksaliplatin se daje v od 2- do 6-urni intravenski infuziji v od 250 ml do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da je dobljena koncentracija med 0,20 mg/ml in 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je največja koncentracija v klinični praksi za odmerek oksaliplatina 85 mg/m².

Oksaliplatin so v glavnem uporabljali v kombinaciji s terapevtskimi shemami, ki so temeljile na stalni infuziji 5-fluorouracila. Pri shemi zdravljenja na dva tedna so uporabljali sheme s 5-fluorouracilom v bolusu in stalni infuziji.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Uporabe oksaliplatina niso raziskovali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic se lahko zdravljenje začne z običajnim priporočenim odmerkom (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Insuficienca jeter

V klinični študiji I. faze, ki je vključevala bolnike z več stopnjami okvare jeter, sta bili pogostnost in resnost bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov zgleda povezani z napredovanjem bolezni in izhodiščno okvaro jeter na podlagi testov delovanja jeter. Med kliničnim razvojem bolnikom z nenormalnimi testi delovanja jeter odmerkov niso posebej prilagodili.

Starejši bolniki

Ko so oksaliplatin uporabili kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri bolnikih, starejših od 65 let, niso opazili povečanja hudih toksičnih učinkov. Posebna prilagoditev odmerka zato pri starejših bolnikih ni potrebna.

Pediatrična populacija

Za uporabo oksaliplatina pri otrocih ni ustrezne indikacije. Učinkovitost monoterapije z oksaliplatinom pri pediatrični populaciji s solidnimi tumorji ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Oksaliplatin se uporablja v obliki intravenske infuzije.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije.

Oksaliplatin, razredčen v od 250 ml do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml, je treba infundirati po centralni venski liniji ali v periferno veno tekom 2 do 6 ur. Infuzija oksaliplatina mora biti vedno pred aplikacijo 5-fluorouracila.

V primeru ekstrasvazacije morate infundiranje nemudoma prekiniti.

Navodila za uporabo

Oksaliplatin je treba pred uporabo razredčiti. Za redčenje koncentrata za raztopino za infundiranje smemo uporabiti le 5 % raztopino glukoze (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih/bolnicah:

- z znano preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- ki dojijo.
- ki imajo pred začetkom prvega ciklusa mielosupresijo (izhodiščno število nevtrofilcev $< 2 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$).
- ki imajo pred prvim ciklusom periferno senzorično nevropatijo s funkcionalno okvaro.
- ki imajo hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba oksaliplatina je dovoljena le na specializiranih onkoloških oddelkih in mora potekati pod nadzorstvom izkušenega onkologa.

Okvara ledvic

Zaradi maloštevilnih informacij o varnosti pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic pride uporaba zdravila v poštev šele po ustreznih ocenah razmerja med koristjo in tveganjem za bolnika.

V takih okoliščinah morate delovanje ledvic natančno spremljati in odmerek prilagoditi glede na toksičnost.

Preobčutljivostne reakcije

Posebej skrbno je treba spremljati bolnike z anamnezo alergijskih manifestacij po uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo platino. V primeru anafilaktične manifestacije je treba infuzijo nemudoma prekiniti in začeti z ustrežno simptomatsko terapijo. Ponovna uporaba oksaliplatina je pri takih bolnikih kontraindicirana. Pri uporabi vseh spojin platine so poročali o navzkrižnih reakcijah, včasih s smrtnim izidom.

V primeru ekstrapozacije je treba infuzijo oksaliplatina nemudoma prekiniti in uvesti običajno lokalno simptomatsko zdravljenje.

Nevrološki simptomi

Natančno je treba spremljati nevrološke toksične učinke oksaliplatina, zlasti če je uporabljen z drugimi specifično nevrotoksičnimi zdravili. Nevrološki pregled je treba opraviti pred vsakim dajanjem zdravila, nato pa redno v periodičnih presledkih.

Bolnikom, pri katerih se med 2-urnim infundiranjem ali v urah po njem razvije akutna laringofaringealna dizesteziya (glejte poglavje 4.8), je treba naslednjo infuzijo oksaliplatina aplicirati tekom 6 ur.

Periferna nevropatija

Če se pojavijo nevrološki simptomi (parestezije, dizesteziya), je treba upoštevati naslednja priporočila za prilagoditev odmerjanja oksaliplatina glede na trajanje in resnost teh simptomov:

- Če simptomi trajajo več kot sedem dni in povzročajo težave, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (zdravljenje metastaz) ali na 75 mg/m^2 (adjuvantno zdravljenje).
- Če parestezije brez funkcionalne okvare vztrajajo do naslednjega ciklusa, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (zdravljenje metastaz) ali na 75 mg/m^2 (adjuvantno zdravljenje).
- Če parestezije s funkcionalno okvaro vztrajajo do naslednjega ciklusa, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.

- Če se ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, lahko razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja.

Bolnike je treba seznaniti z možnostjo, da so lahko simptomi periferne senzorične nevropatije po koncu zdravljenja dolgotrajni. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki ovirajo funkcionalne aktivnosti, lahko v primeru adjuvantnega zdravljenja trajajo še do 3 leta po koncu zdravljenja.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)

Poročali so o primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS – *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*) pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v kombinaciji s kemoterapijo. RPLS je redko, reverzibilno, hitro napredujoče nevrološko stanje, ki lahko vključuje epileptične napade, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge očesne in nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8). Diagnoza RPLS se določa na osnovi potrditve možganske slike, po možnosti MRI (*Magnetic Resonance Imaging* – slikanje z magnetno resonanco).

Navzea, bruhanje, diareja in dehidracija

Gastrointestinalna toksičnost, ki se kaže z navzeo in bruhanjem, upraviči profilaktično in/ali terapevtsko uporabo antiemetikov (glejte poglavje 4.8).

Huda driska/emeza lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, zlasti če je oksaliplatin uporabljen s 5-fluorouracilom (5 FU).

Če se pojavijo hematološki toksični učinki (nevtrofilci $< 1,5 \times 10^9/l$ ali trombociti $< 50 \times 10^9/l$), je treba naslednji ciklus terapije odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim ciklusom je treba opraviti pregled celotne krvne slike, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Bolnike je treba ustrezno seznaniti s tveganjem za drisko/emezo, mukozitis/stomatitis in nevtropenijo po uporabi oksaliplatina in 5-fluorouracila, da se lahko urgentno obrnejo na lečečega zdravnika za ustrezno obvladanje teh težav. Če se pojavi mukozitis/stomatitis (z nevtropenijo ali brez nje), je treba naslednje zdravljenje odložiti do izboljšanja mukozitisa/stomatitisa na 1. stopnjo ali manj in/ali do povečanja števila nevtrofilcev na $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

V primeru kombinirane uporabe oksaliplatina in 5-fluorouracila (s folinsko kislino (FA) ali brez nje) je treba upoštevati običajne prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov, povezanih s 5-fluorouracilom.

Če se pojavijo driska 4. stopnje, nevtropenija 3.–4. stopnje (število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$), trombocitopenija 3.–4. stopnje (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), je treba – poleg potrebnih zmanjšanj odmerka 5-fluorouracila (5 FU) – odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (zdravljenje metastaz) ali na 75 mg/m^2 (adjuvantno zdravljenje).

V primeru nepojasnjenih respiratornih simptomov, kot so neproduktivni kašelj, dispneja, hropenje ali rentgensko vidni pljučni infiltrati, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti, dokler dodatne preiskave pljuč ne izključijo intersticijske bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8).

Jetra

V primeru nenormalnih izvidov testov delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki očitno niso posledica metastaz v jetrih, je treba pomisliti na zelo redke primere z zdravilom povzročenih hepatičnih žilnih bolezni.

Nosečnost

Za uporabo pri nosečnicah glejte poglavje 4.6.

Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke oksaliplatina. Zato moškimi bolnikom, zdravljenim z oksaliplatinom, svetujemo, da med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju, ne zaplodijo otroka in da pred zdravljenjem opravijo posvet o shranitvi sperme, ker lahko oksaliplatin povzroči neplodnost, ki bi lahko bila ireverzibilna.

Ženske med zdravljenjem z oksaliplatinom ne smejo zanositi in morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so dobili enkratni odmerek 85 mg/m² oksaliplatina tik pred aplikacijo 5-fluorouracila (5 FU), niso opazili sprememb v stopnji izpostavljenosti 5-fluorouracilu (5 FU).

In vitro niso opazili pomembnega izpodrinjanja oksaliplatina, vezanega na beljakovine v plazmi, z naslednjimi učinkovinami: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel in natrijev valproat.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke. Zato moškimi bolnikom, ki se zdravijo z oksaliplatinom, svetujemo, da med zdravljenjem in do 6 mesecev po koncu zdravljenja z oksaliplatinom, ne zaplodijo otroka. Ženske med zdravljenjem z oksaliplatinom in do 4 mesece po njem ne smejo zanositi, zato morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Trenutno ni razpoložljivih podatkov o varnosti uporabe zdravila pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in farmakološkega delovanja učinkovine uporaba oksaliplatina ni priporočljiva med nosečnostjo, še posebej v prvem trimesečju. Uporaba oksaliplatina pride v poštev le po oceni razmerja med koristmi in tveganjem za plod in s predhodnim soglasjem bolnice.

Dojenje

Izločanja oksaliplatina v materino mleko niso raziskali. Dojenje je med zdravljenjem z oksaliplatinom kontraindicirano.

Plodnost

Oksaliplatin lahko negativno vpliva na plodnost (glejte poglavje 4.4.).

Glede na farmakološko delovanje lahko oksaliplatin povzroči neplodnost. Moške bolnike morate seznaniti z možnostjo shranjevanja sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa zdravljenje z oksaliplatinom, ki povzroči povečano tveganje za omotico, navzeo in bruhanje ter druge nevrološke simptome, ki prizadenejo hojo in ravnotežje, lahko privede do blagega ali zmernega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Motnje vida, še posebej prehodna izguba vida (reverzibilna po prekinitvi terapije), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zato je potrebno bolnike opozoriti na možnost vpliva teh dogodkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA) so bili prebavni (driska, navzea, bruhanje in mukozitis), hematološki (nevtropenija, trombocitopenija) in nevrološki (akutna in od kumulativnega odmerka odvisna periferna senzorična nevropatija). Na splošno so bili ti neželeni učinki pogostejši in hujši pri uporabi kombinacije oksaliplatina in 5-FU/FA kot pri uporabi samega 5-FU/FA.

Pogostnosti, navedene v spodnji preglednici, izvirajo iz kliničnih preskušanj za zdravljenje metastatskega raka in adjuvantno zdravljenje (pri katerih je bilo v skupino, ki je prejela oksaliplatin + 5-FU/FA, vključenih 416 bolnikov za zdravljenje metastatskega raka in 1.108 bolnikov za adjuvantno zdravljenje) in iz obdobja trženja zdravila.

Pogostnosti v preglednici so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Dodatne podrobnosti so navedene pod preglednico.

<i>Organski sistem po MedDRA</i>	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Neznana</i>
Infekcijske in parazitske bolezni*	okužba	rinitis, okužba zgornjih dihal, nevtropenična sepsa			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	anemija, nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija	febrilna nevtropenija		imunoalergijska trombocitopenija, hemolitična anemija	avtoimunska pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	alergija/alergijska reakcija+				
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hiperglikemija, hipokaliemija, hipernatriemija	dehidracija	metabolična acidoza		
Psihiatrične		depresija,	živčnost		

motnje		nespečnost			
Bolezni živčevja*	periferna senzorična nevropatija, senzorična motnja, disgevizija, glavobol	omotica, motorični nevritis, meningizem		dizartrija, sindrom reverzibilne posterioarne levkoencefalopatije (RPLS) (glejte poglavje 4.4)	
Očesne bolezni		konjunktivitis, motnja vida		prehodno zmanjšanje ostrine vida, motnje vidnega polja, optični nevritis, prehodna izguba vida, reverzibilna po prekinitvi terapije	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			ototoksičnost	gluhost	
Žilne bolezni		krvavitev, zardevanje, globoka venska tromboza, hipertenzija			
Srčne bolezni					akutni koronarni sindrom, vključno z miokardnim infarktom in spazmom koronarnih arterij ter angino pectoris pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU in bevacizumabom
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, kašelj, epistaksa	kolcanje, pljučna embolija		intersticijska bolezen pljuč (včasih smrtna), pljučna fibroza**	
Bolezni prebavil*	navzea, driska, bruhanje,	dispepsija, gastroezofagealni	ileus, zapora	kolitis, vključno z drisko zaradi	ezofagitis

	stomatitis/ mukozitis bolečine v trebuhu, zaprtje	refluks, krvavitev iz prebavil, krvavitev iz danke	črevesja	<i>Clostridium difficile</i> , pankreatitis	
Bolezni kože in podkožja	bolezen kože, alopecija	eksfoliacija kože (sindrom dlani in stopal), eritematozni izpuščaj, izpuščaj, hiperhidroza, bolezen nohtov			preobčutljivostni vaskulitis
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	artralgija, bolečine v kosteh			
Bolezni sečil		hematurija, dizurija, nenormalna pogostnost mikcij			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, zvišana telesna temperatura++, astenija, bolečine, reakcija na mestu injiciranja+++				
Preiskave	povečanje vrednosti jetrnih encimov, povečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečanje vrednosti bilirubina v krvi, povečanje vrednosti laktat- dehidrogenaze v krvi, povečanje telesne mase (adjuvantno zdravljenje)	povečanje vrednosti kreatinina v krvi, zmanjšanje telesne mase (zdravljenje metastaz)			
Poškodbe in		padec			

zastrupitve in zapleti pri posegih					
---	--	--	--	--	--

* Za podrobnosti glejte spodaj.

** Glejte poglavje 4.4.

+ Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se pojavijo v glavnem med infundiranjem, včasih s smrtnim izidom.

Med pogostimi alergijskimi reakcijami so izpuščaj na koži, zlasti urtikarija, ter konjunktivitis in rinitis.

Med pogostimi anafilaktičnimi ali anafilaktoidnimi reakcijami so bronhospazem, angioedem, hipotenzija, občutek bolečine v prsih in anafilaktični šok.

Pozna preobčutljivost je bila opisana več ur ali celo dni po infundiranju z oksaliplatinom.

++ Zelo pogosto zvišana telesna temperatura, mrzlica (tresavica) bodisi zaradi okužbe (s febrilno nevtropenijo ali brez nje) ali morda zaradi imunološkega mehanizma.

+++ Opisane so bile reakcije na mestu injiciranja: lokalne bolečine, pordelost, oteklina in tromboza. Tudi ekstravazacija lahko povzroči lokalno bolečino in vnetje, ki sta lahko huda in vodita v zaplete, vključno z nekrozo, zlasti če je oksaliplatin infundiran v periferno veno (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki ($\leq 1/10.000$):

Sindrom obstrukcije jetrnih sinusoidov, znan tudi kot venookluzivna bolezen jeter, ali patološki znaki, povezani s takšnimi boleznimi jeter, vključno z jetrno peliozo, nodularno regenerativno hiperplazijo in perisinusoidno fibrozo. Klinični znaki so lahko portalna hipertenzija in/ali povečane vrednosti transaminaz.

Bolezni sečil

Zelo redki ($\leq 1/10.000$):

Akutna tubularna nekroza, akutni intersticijski nefritis in akutna odpoved ledvic.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Incidenca po bolnikih (%) in stopnji

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m²	Zdravljenje metastaz			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	3. st.	4. st.	Vse stopnje	3. st.	4. st.
na vsaka 2 tedna						
Anemija	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Nevtropenija	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenija	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febilna nevtropenija	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Nevtropenična sepsa	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Izkušnja v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo

hemolitično-uremični sindrom

sekundarna levkemija
pancitopenija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastialnega prostora

Izkušnja v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo
pljučnica in bronhopnevmonija, vključno s smrtnimi izidi

Bolezni prebavil

Incidenca po bolnikih (%) in stopnji

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m²	Zdravljenje metastaz			Adjuvantno zdravljenje		
	na vsaka 2 tedna	Vse stopnje	3. st.	4. st.	Vse stopnje	3. st.
Navzea	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Driska	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Bruhanje	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitis/stomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Indicirana je profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Huda driska/emeza lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, zlasti pri kombiniranju oksaliplatina s 5-fluorouracilom (5-FU) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Toksični učinki oksaliplatina, ki omejujejo odmerek, so nevrološki. Vključujejo senzorično periferno nevropatijo, za katero so značilne dizestezijske in/ali parestezijske okončin s krči ali brez njih; sprožilni dejavnik je pogosto mrzota. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki se med cikli zdravjenja običajno izboljšajo, se podaljšuje s številom ciklov zdravjenja.

Pojav bolečin in/ali funkcionalne motnje je – odvisno od trajanja simptomov – indikacija za prilagoditev odmerka ali celo za prenehanje zdravjenja (glejte poglavje 4.4).

Ta funkcionalna motnja vključuje težave pri izvajanju finih gibov in je možna posledica senzorične okvare. Tveganje za pojav trajnih simptomov je pri kumulativnem odmerku 850 mg/m² (10 ciklov) približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1.020 mg/m² (12 ciklov) pa 20 %.

V večini primerov se nevrološki znaki in simptomi izboljšajo ali povsem izginejo po prenehanju zdravjenja. Pri adjuvantnem zdravljenju raka na debelem črevesju 6 mesecev po koncu zdravjenja 87 % bolnikov ni imelo simptomov ali so bili ti blagi. Po treh letih spremljanja so imeli približno 3 % bolnikov ali perzistentne zmerno izrazite lokalizirane parestezijske (2,3 %) ali parestezijske, ki lahko ovirajo funkcionalne aktivnosti (0,5 %).

Poročali so o akutnih nevrosenzoričnih pojavih (glejte poglavje 5.3). Ti se začnejo v nekaj urah po aplikaciji in se pogosto pojavijo ob izpostavljenosti mrazu. Navadno se kažejo kot prehodne parestezije, dizestezija in hipestezija. Akutni sindrom faringolaringealne dizestezije se pojavi pri 1 % - 2 % bolnikov – zanj so značilni subjektivni občutek disfagije ali dispneje/občutek dušenja brez objektivnih znakov dihalne stiske (brez cianoze in hipoksije) ali občutek laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). Čeprav so v takih primerih uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, so simptomi hitro reverzibilni tudi brez zdravljenja. Daljši čas infundiranja pomaga zmanjšati incidenco tega sindroma (glejte poglavje 4.4). Med občasno opaženimi drugimi simptomi so krč čeljusti/mišični krči/nehotene kontrakcije mišic/trzanje mišic/mioklonus, nenormalna koordinacija/nenormalna hoja/ataksija/motnje ravnotežja, tiščanje/pritisk/nelagodje/bolečine v grlu ali prsnem košu. Dodatno se lahko pridružijo okvare delovanja lobanjskih živcev ali se pojavijo tudi kot osamljen dogodek, na primer ptoza, diplopija, afonija/disfonija/hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenormalen občutek jezika ali dizartrijska, včasih opisana kot afazija, nevralgija trigeminusa/obrazna bolečina/očesna bolečina, zmanjšanje ostrine vida, motnje vidnega polja.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali o drugih nevroloških simptomih, kot so dizartrijska, izguba globokih tetivnih refleksov in Lhermittov znak. Poročali so o posameznih primerih optičnega nevrinitisa.

Izkušnja v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo

konvulzije

ishemična in hemoragična cerebrovaskularna motnja

Bolezni imunskega sistema

Incidenca po bolnikih (%) in stopnji

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m ² na vsaka 2 tedna	Zdravljenje metastaz			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	3. st.	4. st.	Vse stopnje	3. st.	4. st.
Alergijske reakcije/alergija	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za oksaliplatin ni znanega antidota. V primerih prevelikega odmerjanja je mogoče pričakovati poslabšanje neželenih učinkov. Treba je začeti spremljati hematološke parametre in uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, platinove spojine, oznaka ATC: L01XA03

Mehanizem delovanja

Oksaliplatin je zdravilo z delovanjem na novotvorbe, ki spada v nov razred spojin na podlagi platine, v katerem je atom platine vezan v kompleks z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino.

Oksaliplatin je en sam enantiomer, (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-cikloheksan-1,2-diamin-*kN*, *kN'*] [etandioato(2-)-*kO'*, *kO''*] platina.

Oksaliplatin izkazuje širok spekter citotoksičnega delovanja *in vitro* in protitumorskega delovanja *in vivo* v različnih sistemih tumorskih modelov, vključno z modeli človeškega kolorektalnega raka. Oksaliplatin kaže tudi *in vitro* in *in vivo* delovanje v različnih modelih, odpornih proti cisplatinu.

V kombinaciji s 5-fluorouracilom so opazili sinergistično citotoksično delovanje tako *in vitro* kot *in vivo*.

Študije mehanizma delovanja oksaliplatina, čeprav niso povsem jasne, kažejo, da vodni derivati, ki nastanejo z biotransformacijo oksaliplatina, reagirajo z DNA tako, da tvorijo navzkrižne vezi znotraj verige in med verigama. Posledično pride do motenj v sintezi DNA in privede do citotoksičnih in protitumorskih učinkov.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom je učinkovitost oksaliplatina (85 mg/m² na vsaka dva tedna) v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA) opisana v treh kliničnih študijah:

- V okviru zdravljenja prve izbire so v primerjalni študiji III. faze EFC2962 z dvema krakoma randomizirali 420 bolnikov bodisi samo na 5-FU/FA (LV5FU2, n = 210) bodisi na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji III. faze EFC4584 s tremi kraki randomizirali 821 bolnikov, neodzivnih na kombinacijo irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA, bodisi samo na 5-FU/FA (LV5FU2, n = 275) bodisi na monoterapijo z oksaliplatinom (n = 275) bodisi na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 271).
- Na zadnje so v študiji II. faze EFC2964 brez kontrolne skupine zajeli bolnike, neodzivne na sam 5-FU/FA, ki so jih zdravili s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 57).

Dve randomizirani klinični preskušanja, EFC2962 s terapijo prve izbire in EFC4584 pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta pokazali pomembno večji odziv in daljše preživetje brez napredovanja (PBN) bolezni/daljši čas do napredovanja (ČDN) bolezni pri zdravljenju s kombinacijo oksaliplatin in 5-FU/FA v primerjavi z zdravljenjem s samim 5-FU/FA. V študiji EFC4584, izvedeni pri predhodno zdravljenih neodzivnih bolnikih, razlika v medianem celokupnem preživetju (CP) pri uporabi kombinacije oksaliplatina in 5-FU/FA ni dosegla statistične značilnosti.

Odziv v kraku FOLFOX4 v primerjavi s krakom LV5FU2

Odziv, % (95 % IZ) neodvisen radiološki pregled analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	monoterapija z oksaliplatinom
Zdravljenje prve izbire EFC2962 ocena odziva vsakih 8 tednov	22 (16–27)	49 (42–46)	NP*
vrednost p = 0,0001			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA) ocena odziva vsakih 6 tednov	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
vrednost p < 0,0001			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA) ocena odziva vsakih 12 tednov	NP*	23 (13–36)	NP*

- NP: ne pride v poštev

Mediano preživetje brez napredovanja (PBN) bolezni /mediani čas do napredovanja (ČDN) bolezni v kraku FOLFOX4 v primerjavi s krakom LV5FU2

Mediano PBN/ČDN, meseci (95 % IZ) neodvisen radiološki pregled analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	monoterapija z oksaliplatinom
Zdravljenje prve izbire EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NP*
vrednost p za log-rank = 0,0003			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (ČDN) (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
vrednost p za log-rank < 0,0001			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NP*	5,1 (3,1–5,7)	NP*

- NP: ne pride v poštev

Mediano celokupno preživetje (CP) v kraku FOLFOX4 v primerjavi s krakom LV5FU2

Mediano CP, meseci (95 % IZ) analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	oksaliplatin monoterapija
Zdravljenje prve izbire EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NP*
	vrednost p za log-rank = 0,12		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	vrednost p za log-rank = 0,09		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NP*	10,8 (9,3–12,8)	NP*

*NP: ne pride v poštev

Pri predhodno zdravljenih bolnikih (EFC4584), ki so imeli v izhodišču simptome bolezni, je pomembno izboljšanje z boleznijo povezanih simptomov doživel večji delež tistih, ki so dobivali oksaliplatin in 5-FU/FA, v primerjavi s tistimi, ki so dobivali samo 5-FU/FA (27,7 % v primerjavi s 14,6 %, p = 0,0033).

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih (EFC2962) se med obema zdravljenima skupinama ni statistično značilno razlikovala nobena dimenzija kakovosti življenja. Vendar so bili rezultati kakovosti življenja v kontrolnem kraku na splošno boljši, kar zadeva merjenje celotnega zdravstvenega stanja in bolečin, in slabši v kraku z oksaliplatinom, kar zadeva navzeo in bruhanje.

Adjuvantno zdravljenje so proučili v primerjalni študiji III. faze MOSAĀC (EFC3313), ki je zajela 2.246 bolnikov (899 v II. stadiju/Dukes B2 in 1.347 v III. stadiju/Dukes C) po popolni resekciji primarnega raka na debelem črevesju. Bolnike so randomizirali bodisi samo na 5-FU/FA (LV5FU2, n = 1.123, B2/C = 448/675) bodisi na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 1.123, B2/C = 451/672).

EFC 3313, 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni (analiza ITT)* za celotno populacijo

Terapevtski krak	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez ponovitve bolezni (95 % IZ)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,76 (0,64–0,89)	
Stratificirani log-rank test	p = 0,0008	

* Mediano spremljanje 44,2 meseca (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta)

Študija je pokazala v celoti značilno prednost pri 3-letnem preživetju brez ponovitve bolezni pri uporabi kombinacije oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4) kot pri uporabi samo 5-FU/FA (LV5FU2).

EFC 3313, 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni (analiza ITT)* glede na stadij bolezni

Bolnikov stadij	II. stadij (Dukes B2)		III. stadij (Dukes C)	
	Terapevtski krak	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2
Odstotek 3-letnega preživetja brez ponovitve bolezni (95 % IZ)	84,3 (80,9–87,7)	87,4 (84,3–90,5)	65,8 (62,2–69,5)	72,8 (69,4–76,2)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
Log-rank test	p = 0,151		p = 0,002	

* Mediano spremljanje 44,2 meseca (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta)

Celokupno preživetje (analiza ITT):

V času, ko je bila narejena analiza 3-letnega preživetja brez ponovitve bolezni (kar je bil primarni cilj študije MOSAIC), je bilo živih še 85,1 % bolnikov v kraku FOLFOX4 in 83,8 % v kraku LV5FU2. To pomeni 10 % celotno zmanjšanje tveganja umrljivosti v korist FOLFOX4, ki pa ni doseglo statistične značilnosti (razmerje ogroženosti = 0,90).

Vrednosti za FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2 so bile: 92,2 % proti 92,4 % v podpopulaciji z II. stadijem (Dukes B2) (razmerje ogroženosti = 1,01) in 80,4 % proti 78,1 % v podpopulaciji s III. stadijem (Dukes C) (razmerje ogroženosti = 0,87).

Pediatrična populacija

Monoterapijo z oksaliplatinom so pri pediatrični populaciji preučili v 2 študijah I. faze (69 bolnikov) in v 2 študijah II. faze (90 bolnikov). Zdravili so skupno 159 pediatričnih bolnikov (starih od 7 mesecev do 22 let) s solidnimi tumorji. Učinkovitosti monoterapije z oksaliplatinom pri pediatrični populaciji s solidnimi tumorji niso dokazali. V obeh študijah II. faze so vključevanje novih bolnikov ustavili zaradi pomanjkanja tumorskega odziva.

5.2 Farmakokinetične lastnostiAbsorpcija in porazdelitev

Farmakokinetike posameznih aktivnih spojin niso ugotovljali. Farmakokinetični parametri ultrafiltrabilne platine (ki predstavlja mešanico vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine) po 2-urni infuziji oksaliplatina v odmerku 130 mg/m² na vsake tri tedne od 1 do 5 ciklusov in oksaliplatina v odmerku 85 mg/m² na vsaka dva tedna od 1 do 3 ciklusov so naslednji:

Povzetek ocen farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po večkratnih odmerkih oksaliplatina 85 mg/m² na vsaka dva tedna ali 130 mg/m² na vsake tri tedne

Odmerek	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	μ g/mL	μ g.h/mL	μ g.h/mL	h	h	h	L	L/h

85 mg/m² povprečje	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
standardni odklon	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² povprečje	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
standardni odklon	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Povprečne vrednosti AUC_{0-48} in C_{max} so določili v 3. ciklusu (85 mg/m²) ali 5. ciklusu (130 mg/m²).

Povprečne vrednosti AUC, V_{ss} , CL in CL_{R0-48} so določili v 1. ciklusu.

Vrednosti C_{end} , C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , V_{ss} in CL so določili z nerazdelčno analizo.

Vrednosti $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ in $t_{1/2\gamma}$ so določili z razdelčno analizo (združeni ciklusi od 1 do 3).

Na koncu 2-urne infuzije je 15 % aplicirane platine prisotne v sistemskem obtoku, preostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali se izloči v urinu. Zaradi ireverzibilne vezave na eritrocite in plazmo so razpolovni časi v teh matrikah blizu času naravne premene eritrocitov in serumskega albumina. V ultrafiltratu plazme po odmerku 85 mg/m² na vsaka dva tedna ali 130 mg/m² na vsake tri tedne niso opazili kopičenja. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo v tej matriki doseženo v 1. ciklusu. Inter- in intraindividualna variabilnost je na splošno majhna.

Biotransformacija

Biotransformacija *in vitro* velja za posledico neencimske razgradnje. Ni dokazov, da se diaminocikloheksanski (DACH) obroč presnavlja s citokromom P450.

Oksaliplatin je pri bolnikih podvržen izdatni biotransformaciji in na koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme ni bilo zaznati intaktnega zdravila. Pri kasnejših časovnih točkah so v sistemskem obtoku identificirali več citotoksičnih biotransformacijskih produktov, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH platino, skupaj s številnimi neaktivnimi konjugati.

Izločanje

Platina se izloči pretežno z urinom, z glavnim očiščkom v 48 urah po aplikaciji.

Do 5. dne se je v urinu pojavilo približno 54 % celotnega odmerka, v blatu pa manj kot 3 %.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri okvari ledvic so ugotovili pomembno zmanjšanje očiščka iz $17,6 \pm 2,18$ l/h na $9,95 \pm 1,91$ l/h ter statistično značilno zmanjšanje volumna porazdelitve iz $330 \pm 40,9$ l na $241 \pm 36,1$ l. Vpliv hude okvare ledvic na očišček platine ni bil ocenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med ciljnim organi, ki so jih ugotovili v predkliničnih študijah (na miših, podganah, psih in/ali opicah) z enkratnim odmerkom in večkratnimi odmerki, so kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčevje in srce.

Toksični učinki na ciljnih organih, ki so jih ugotovili pri živalih, so skladni z učinki, ki jih povzročijo druga zdravila, ki vsebujejo platino, in citotoksična zdravila, ki poškodujejo DNA in se uporabljajo za zdravljenje raka pri človeku, z izjemo učinkov, povzročenih na srcu. Učinke na srce so opazili le pri psih in so vključevali elektrofiziološke motnje s smrtno ventrikularno fibrilacijo. Kardiotoksičnost velja za specifično za pse ne le zato, ker so jo opazili samo pri psih, temveč tudi zato, ker so ljudje dobro prenašali odmerke, podobne odmerkom, ki so pri psih povzročili smrtne kardiotoksične učinke (150 mg/m²). Predklinične študije, v katerih so uporabili podganje senzorične nevronske celice kažejo, da akutni, z oksaliplatinom povezani nevrosenzorični simptomi morda vključujejo interakcijo z napetostno odvisnimi natrijevimi kanalčki.

Oksaliplatin je bil v testnih sistemih na sesalcih mutagen in klastogen in je povzročil embrio-fetalne toksične učinke pri podganah. Oksaliplatin velja za verjetno kancerogeno snov, čeprav študije kancerogenosti niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Oksaliplatin lahko apliciramo sočasno s folinsko kislino (FA) po liniji Y.

Ne mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti s 5-fluorouracilom, s pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in s trometamolijevimi solmi drugih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine poslabšajo stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).

Za infundiranje ne redčite s fiziološko raztopino ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevim, kalijevim ali natrijevim kloridom).

Ne mešajte z drugimi zdravili v isti infuzijski vreči ali infuzijski liniji (glejte poglavje 6.6).

Ne uporabljajte injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo, kot je pakirano za prodajo:
2 leti

Priljubljena raztopina za infundiranje:

Po redčenju s 5 % raztopino glukoze sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in za 6 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo, kot je pakirano za prodajo:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala (iz stekla tipa I) z zaporko iz brombutilne gume in kovinskim (aluminijastim) pokrovčkom s polipropilensko ploščico. Viale so lahko pakirane z zaščitnim zunanjim ovojem ali brez njega.

Velikosti pakiranj:

1 viala z 10 ml koncentrata

1 viala z 20 ml koncentrata

1 viala s 40 ml koncentrata

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah je pri ravnanju z raztopinami oksaliplatina in njihovi pripravi potrebna previdnost.

Navodila za ravnanje z zdravilom

Ravnanje zdravstvenega osebja s tem citotoksičnim zdravilom zahteva vse možne previdnostne ukrepe, da zagotovimo zaščito delavca in njegovega okolja.

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati usposobljeno specialistično osebje, ki pozna uporabljena zdravila, in v pogojih, ki zagotavljajo integriteto zdravila, zaščito okolja, še zlasti pa zaščito osebja, ki ravna s temi zdravili, v skladu s predpisi bolnišnice. To zahteva poseben namenski prostor za pripravo. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Osebje mora imeti ustrezno opremo za delo, zlasti halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske, kape, zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna pregrinjala za delovno površino, vsebnike in zbirne vrečke za odpadke.

Z izločki in izbljuvki je treba ravnati previdno.

Nosečnice je treba opozoriti, da ne smejo delati s citotoksičnimi zdravili.

Z vsakim poškodovanim vsebnikom je treba ravnati enako previdno in ga obravnavati kot kontaminiran odpadke. Kontaminirane odpadke je treba upepeliti v ustrezno označenih trdih vsebnikih. Glejte poglavje "Odstranjevanje", spodaj.

Če pride koncentrat oksaliplatina ali raztopina za infundiranje v stik s kožo, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

Če pride koncentrat oksaliplatina ali raztopina za infundiranje v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

Posebni previdnostni ukrepi za aplikacijo

- NE UPORABLJAJTE injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.

- NE APLICIRAJTE nerazredčenega zdravila.

- Kot sredstvo za redčenje uporabite le 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje. Za infundiranje NE REDČITE z natrijevim kloridom ali raztopinami, ki vsebujejo klorid.

- NE MEŠAJTE z nobenim drugim zdravilom v isti infuzijski vreči in ne aplicirajte hkrati po isti infuzijski liniji.

- NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti s 5-fluorouracilom, s pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in s trometamolijevimi solmi drugih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine poslabšajo stabilnost oksaliplatina.

Navodilo za uporabo s folinsko kislino (FA) (v obliki kalcijevega folinata ali dinatrijevega folinata)

Intravensko infuzijo oksaliplatina 85 mg/m² v od 250 ml do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze se daje hkrati z intravensko infuzijo folinske kisline (FA) v 5 % raztopini glukoze tekom dveh do šestih ur po liniji Y, nameščeni tik pred mestom infundiranja.

Teh dveh zdravil **ne smete** dati v isto infuzijsko vrečko. Folinska kislina (FA) kot pomožne snovi ne sme vsebovati trometamola in mora biti razredčena z izotonično 5 % raztopino glukoze, nikoli pa z alkalnimi raztopinami, raztopinami natrijevega klorida ali raztopinami, ki vsebujejo klorid.

Navodilo za uporabo s 5-fluorouracilom (5 FU)

Oksaliplatin je treba vedno aplicirati pred fluoropirimidini – tj. pred 5-fluorouracilom (5-FU).

Po aplikaciji oksaliplatina izperite linijo in nato aplicirajte 5-fluorouracil (5 FU).

Za dodatne informacije o zdravilih, uporabljenih v kombinaciji z oksaliplatinom, glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Redčenje za intravensko infuzijo

Potrebno količino koncentrata potegnite iz vial(e) in ga razredčite z od 250 ml do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija oksaliplatina ne bo manjša od 0,2 mg/ml in 0,7 mg/ml. Fizikalno-kemijska stabilnost oksaliplatina je bila dokazana v tem razponu koncentracij.

Aplicirajte v obliki intravenske infuzije.

Po redčenju s 5 % raztopino glukoze sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in za 6 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

Pred uporabo vizualno preglejte. Uporabiti smete le bistro raztopino brez delcev.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino za infundiranje zavržite.

Za pripravo ali redčenje NIKDAR NE UPORABITE raztopine natrijevega klorida ali raztopin, ki vsebujejo kloride.

Kompatibilnost raztopine oksaliplatina za infundiranje je preizkušena z reprezentativnimi aplikacijskimi kompleti na osnovi PVC.

Infundiranje

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin, razredčen v od 250 ml do 500 ml 5 % raztopine glukoze tako, da dobljena koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml, morate infundirati ali v periferno veno ali po centralni venski liniji tekom 2 do 6 ur. Če oksaliplatin uporabite s 5-fluorouracilom, mora biti infuzija oksaliplatina izvedena pred aplikacijo 5-fluorouracila.

Odstranjevanje

Ostanke zdravila in vse materiale, uporabljene za redčenje in aplikacijo, je treba uničiti skladno s standardnimi postopki, ki veljajo za citotoksična zdravila, in z lokalnimi zahtevami za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01425/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 09. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 04. 10. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 06. 2019